

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen

Untersuchungen über die Wirkungsäquivalenz von
Trisetum flavescens und 1- α -25 Dihydroxychole-
kalziferol sowie über den Einfluß von Aluminium-
hydroxid auf die Goldhafer-Kalzinoase beim Schaf.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Christine Nowotzin
aus Düsseldorf

München ~~1983~~
1984

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Untersuchungen über die Wirkungsäquivalenz von
Trisetum flavescens und 1- α -25Dihydroxychole-
kalziferol sowie über den Einfluß von Aluminium-
hydroxid auf die Goldhafer-Kalzinose beim Schaf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Christine Nowotzin
aus Düsseldorf

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Korreferent: Prof. Dr. H. Zucker

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

E I N L E I T U N G

1

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

3

Die enzootische Kalzinose des Rindes in
Deutschland

3

Trisetum flavescens - eine Grasart mit
kalzinogenen Inhaltsstoffen

5

Rinderkalzinosen außerhalb Deutschlands

9

Der Wirkungsmechanismus von Vitamin D₃
und seinen Metaboliten

13

Neure Beobachtungen bei der Intoxikation mit
Vitamin D₃ und seinen Metaboliten beim Rind

16

Der Einfluß hoher Dosen von Vitamin D₃ und
seinen Metaboliten auf den Knochen

18

Gegenwärtige Vorstellungen über die Pathogenese
von Gewebeverkalkungen

20

Aluminiumhydroxid - seine Chemie und seine
Wirkungsweise im Organismus

23

Bisherige Erfahrungen mit der oralen Applikation
von Aluminiumsalzen zur Verhinderung der Weich-
gewebeverkalkung bei Mensch und Tier

25

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

27

M E T H O D I K

27

Versuchsanordnung

27

Versuchstiere

28

Haltung und Fütterung der Versuchstiere

29

Verabreichte Vitamin-D-Präparate

30

Blutprobenentnahme und Bestimmungsmethoden
der Blutparameter

31

Gewichtsbestimmung

32

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

32

Statistische Auswertung

33

ERGEBNISSE

34

Aufwuchs des Futters in Abhängigkeit vom Wetter
sowie sein Trockensubstanzgehalt im Verlauf des
Versuches 34

Klinische Beobachtungen an den Versuchstieren
während des Experiments 36

Die Futteraufnahme im Verlauf des Versuches 37

Gewichtsentwicklung der Schafe im Verlauf
des Versuches 41

Ergebnisse der Blutuntersuchungen 44

Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Unter-
suchungen 58

Pathologisch-anatomische Nebenfunde 62

DISKUSSION

63

Vergleich der kalzinotischen Veränderungen in der
 $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe mit denen in der Goldhafer-
Gruppe 63

Vergleich des kalzinogenen Effektes von
 $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Goldhafer in den eigenen
Versuchen 71

Der Einfluß von 7,5 g $\text{Al}(\text{OH})_3$ pro Tier und Tag auf
die kalzinogene Aktivität von *Trisetum flavescens* 73

ZUSAMMENFASSUNG

75

SUMMARY

77

LITERATURVERZEICHNIS

79

LEBENS LAUF

114

E I N L E I T U N G

Seit etwa 20 Jahren beobachtet man im deutschen und österreichischen Voralpenraum eine chronisch verlaufende Rinderkrankheit, die als "Enzootische Kalzinose" bezeichnet wird (DIRKSEN, 1969). Wie der Begriff "Kalzinose" andeutet, finden sich bei den erkrankten Tieren ausgedehnte Verkalkungen im Kreislaufsystem und verschiedenen anderen Weichgeweben (HÄNICHEN et al., 1970; KÖHLER und LIBISELLER, 1970; KÖHLER, 1974).

Klinisch treten Leistungsabfall, Gewichtsrückgang und Bewegungsstörungen in den Vordergrund (DIRKSEN et al., 1970).

Die Krankheitserscheinungen häufen sich im Sommer, wenn die Tiere auf der Weide gehalten werden und bessern sich in der Regel in den Wintermonaten. Sowohl pathologisch-anatomisch als auch klinisch gleichen die Symptome der Hypervitaminose D. In selektiven Fütterungsversuchen (DIRKSEN et al., 1972; 1973; 1974; LIBISELLER et al., 1974) wurde als Ursache der Enzootischen Kalzinose *Trisetum flavescens* (L.P.B.), der Goldhafer, identifiziert.

Mittels chromatographischer und massenspektrometrischer Verfahren konnte aus *Trisetum flavescens* zunächst eine in Diäthyläther lösliche Substanz isoliert werden, die sich als identisch mit Vitamin D₃ erwies (ZUCKER et al., 1977; RAMBECK et al., 1979 a). Dabei wurde jedoch nur eine relativ geringe Vitamin-D-Aktivität, nämlich von ca. 4000 IE Vitamin D₃ pro Kilogramm Goldhafer-trockensubstanz ermittelt (REICHENBÄCHER, 1979). Diese Vitamin-D-Menge würde nicht ausreichen, das Bild der enzootischen Kalzinose hervorzurufen. Bald danach konnte im biologischen Test eine wasserlösliche Wirksubstanz nachgewiesen werden (DIRKSEN et al., 1981 a). In weiteren Versuchen ergab sich eine Wirkungsäquivalenz von 5 - 6 µg 1- α -25(OH)₂D₃ (1- α -25-Dihydroxycholekalziferol) und einem Kilogramm Goldhafer-trockensubstanz (KREISL, 1981).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen ein Wirkungs-
vergleich der Veränderungen, die durch ausschließliche Gold-
haferfütterung einerseits und tägliche orale Gaben von $5 \mu\text{g}$
 $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei goldhaferfreier Grünfütterung andererseits
bedingt werden.

Wegen des hohen wirtschaftlichen Schadens, der durch die
Leistungsdepression der von der Kalzinose befallenen Tiere
entsteht, wird nach einfachen, aber wirksamen Gegenmaßnahmen
geforscht. Nachdem in Experimenten an Schafen eine Menge von
 15 g Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) pro Tier und Tag, über einen
Zeitraum von 84 Tagen oral verabreicht, bei Goldhaferfütterung
die Verkalkungen verhindern konnte (HELD, 1982), sollte jetzt
untersucht werden, ob sich dieser Effekt auch mit der halben
 $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Dosis erzielen läßt.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

DIE ENZOOTISCHE KALZINOSE DES RINDES IN DEUTSCHLAND

In den sechziger Jahren wurde erstmals eine chronisch verlaufende, enzootisch auftretende Verkalkungskrankheit bei Rindern im bayrischen Voralpengebiet beschrieben (DIRKSEN, 1969), die große Ähnlichkeit mit der südamerikanischen "Enteque seco" aufwies (COLLIER, 1927) und an das Erscheinungsbild einer Hypervitaminose D erinnerte.

Die klinischen Symptome (DIRKSEN et al., 1970, 1971 a) der Enzootischen Kalzinose der Rinder in Deutschland zeigen sich in Leistungsrückgang, rauhem Haarkleid und Gewichtsverlust. Die Tiere liegen häufig und verharren beim Aufstehen auf den Vorderfußwurzelgelenken, was an den belasteten Stellen zu Dekubitaldefekten führt. Bewegungsunlust, steifer Gang, zehenweite vorbiegige Stellung der Vorhand und aufgekrümmter Rücken prägen den Habitus. Die Herz- und Atemfrequenzen sind erhöht, der erste Herzton weist oft schon in Ruhe eine Spaltung auf, und der Atmungstyp ist vermehrt abdominal. In fortgeschrittenen Stadien treten Konzeptionsschwierigkeiten auf. Die Beuge-sehnen der Vorderextremitäten sind im Anfangsstadium druckempfindlich und verlieren mit Fortschreiten der Krankheit ihre klare Kontur.

Der Blut-Kalziumgehalt rangiert im oberen physiologischen Bereich oder leicht darüber, während sich der Blut-Phosphorspiegel stark erhöht und die Aktivität der alkalischen Phosphatase deutlich abnimmt (DIRKSEN et al., 1970; WOLF und DIRKSEN, 1976; HEINRITZI et al., 1977; DIRKSEN et al., 1981). Pathologisch-anatomisch (HÄNICHEN et al., 1970; KÖHLER und LIBISELLER, 1970; KÖHLER et al., 1974) stehen Verkalkungsprozesse im kardio-vaskulären System im Vordergrund: Beginnend am Herzen, wobei besonders die linke Herzseite betroffen ist, verkalken die

Herzkranzgefäße, Aorta, A. pulmonalis, A. abdominalis und die Aa. digitales. In schweren Fällen sind die Venen in Herznähe ebenfalls verändert.

Verkalkungen in der Lunge beginnen in der Regel am Margo obtusus des Lobus diaphragmaticus, daneben findet man in fortgeschrittenen Fällen Verknöcherung des Lungengewebes. Die Niere ist meist derb und hell, dazu zeigt sich im Endstadium eine weiße radiäre Streifung in der Markzone. Die vereinzelt bei ausgeprägtem Krankheitsbild mitbetroffenen Ovarien sind derb und kleinzystisch entartet. Die digitalen Beugesehnen der Vorderbeine sind verhärtet und weisen Zubildungen von Bindegewebe auf. An den Karpal- und Tarsalgelenken erweisen sich die Synovialgruben als vertieft, an den Rändern der Gruben treten manchmal Knorpelproliferationen auf. Arthrotische Veränderungen der Gelenke kommen seltener vor. Die Veränderungen am Skelett entsprechen einer systemisierten Osteomyelosklerose (DÄMMRICH et al., 1970).

Pathologisch-histologisch (DÄMMRICH, 1970; HÄNICHEN et al., 1970; KÖHLER et al., 1974) finden sich Abweichungen des Knorpelgewebes vornehmlich in der Spongiosa. Die Knochen weisen Einengungen der Markräume auf, die dadurch zustande kommen, daß an die normalerweise vorhandenen Spongiosabälkchen neue Bälkchen angelagert werden, die den Markraum verkleinern.

Das Sehngewebe, insbesondere das der Beugesehnen der Vorderextremitäten, erscheint zellreich mit diffusen feinkörnigen Verkalkungen in den Kollagenfasern, daneben - punktuell oder streifenförmig angeordnet - finden sich metaplastische Knorpelzellzubildungen. Der Gehalt an sauren Mucopolysacchariden ist erhöht. Die Verkalkungen der Blutgefäße finden sich in der Regel subintimal in Form feinkörniger oder scholliger Ablagerungen, wobei meist elastische, aber auch kollagene Fasern imprägniert sind. Die Intima der Arterien ist verbreitert

durch Zubildung von lockerem kollagenem Gewebe; in seltenen Fällen ist die Lamina elastica interna verdoppelt.

Im Lungengewebe liegen die Verkalkungen bzw. Verknöcherungen im interlobulären, interalveolären Interstitium, wobei der Ausgangspunkt der Kalkeinlagerungen ebenfalls (wie bei den Blutgefäßen) die elastischen Anteile des Gewebes zu sein scheinen. Daneben treten herdförmige Areale mit Lungenfibrose, alveolärem Emphysem und oftmals Verkalkungen der Bronchial-, Tracheal- und Kehlkopfknorpel auf.

In der Niere trifft man Mineralisationsherde im Interstitium der Markzone sowie Kalkzylinder in den distalen Tubulusabschnitten an. Die Parathyreoidea ist bei einigen Tieren auffällig klein und weist einheitlich nur dunkle Hauptzellen auf (HANICHEN et al., 1970; KÖHLER und LIBISSELLER, 1970). Sind die Eierstöcke mitbetroffen, liegen die Inkrustationen in den Primärfollikeln bzw. zwischen der Theka- und Granulosazellschicht der Tertiärfollikel.

TRisetum FLAVESCENS - EINE GRASART MIT KALZINOGENEN INHALTSSTOFFEN

Durch Untersuchungen, die in den Jahren 1972, 1973 und 1974 durchgeführt wurden, konnte erstmals nachgewiesen werden, daß die Aufnahme der Pflanze *Trisetum flavescens* (L.P.B.), zu deutsch Goldhafer genannt, diese Krankheit bei Wiederkäuern auslöst. Zu diesem Ergebnis führten selektive Fütterungsversuche an Schafen und Kaninchen, bei denen gezielt einzelne Pflanzen bzw. Pflanzengruppen der Kalzinoseweiden verfüttert wurden (DIRKSEN et al., 1971 b; 1972; 1973; 1974).

Goldhafer ist eine Grasart, die in den Mähwiesen und -weiden des Hoch- und Mittelgebirges vorkommt (KLAPP, 1971). Sie liebt nährstoffreiche Böden, verträgt Wassermangel gut und erwies sich als wetterfest. *Trisetum flavescens* wird im älteren

Schrifttum als das wichtigste Gras der Bergfettwiesen beschrieben (BECKER und NEHRING, 1967) und ihm die hohe Futterwertzahl von sieben zugeteilt (MOTT, 1961; KLAPP, 1971).

Aufgrund seiner Wertschätzung wurden verschiedene Kultursorten gezüchtet, wozu die wüchsigsten Formen herausgelesen wurden, so daß der gezüchtete Goldhafer größer ist als der wild wachsende (BECKER und NEHRING, 1967). Der Ertrag der Zuchtsorten ist hoch. Sowohl in der natürlich vorkommenden Art als auch in allen im Handel erhältlichen Goldhafersorten ist der kalzinogene Faktor enthalten (SIMON et al., 1978). Auch die verschiedenen Umwelteinflüsse unterschiedlicher Standorte haben keine Auswirkung auf die kalzinogene Wirkung der Pflanze (DIRKSEN et al., 1974; LIBISELLER et al., 1974; 1976).

Da die Symptome der Enzootischen Kalzinose einer D-Hypervitaminose sehr ähnlich sind, wurde überprüft, ob eine unterschiedliche Sonnenbestrahlung Einfluß auf die kalzinogene Wirkung des Pflanzenstoffes hat. Die Versuche ergaben, daß auch Tiere, die unter Ausschluß von UV-Licht gehalten werden, von der Verkalkungskrankheit betroffen werden (DIRKSEN et al., 1977). Damit konnte die intensive UV-Bestrahlung im Alpengebiet als Auslöser der typischen Verkalkungen ausgeschlossen werden.

Nachdem zuerst ein Zusammenwirken von Bodenart und Düngung für das Auftreten der Krankheit verantwortlich gemacht wurde (KÖHLER und LIBISELLER, 1970), wurden Versuche mit Schafen auf unterschiedlich gedüngten Kalzinose-Weiden durchgeführt (PLANK et al., 1976). Dabei zeigte sich, daß die Kalzinogenität des Goldhafers durch die Düngung des Bodens nicht beeinflusst wird. Dagegen wird durch eine starke Phosphordüngung der Goldhaferanteil der Wiesen gefördert und damit die Menge der krankmachenden Pflanzen vermehrt (LIBISELLER et al., 1976; SIMON et al., 1978).

Ebenso wirkt sich auch die Intensität der Beweidung auf den Anteil von *Trisetum flavescens* in der Weide aus: je stärker die Beweidung, desto mehr wird Goldhafer zugunsten trittfester Gräser zurückgedrängt.

Die Merkmale der Enzootischen Kalzinose treten nur in Erscheinung, wenn das Gras über längere Zeit in einer größeren Menge gefressen wird (SIMON et al., 1975). Schafe, die 154 Tage lang in einem Fütterungsversuch mit Goldhafer gefüttert wurden, zeigten bei einem Futteranteil von etwa 3,4 g Goldhafer Trockensubstanz pro Kilogramm Körpergewicht (KGW) und Tag beginnende Verkalkungen, sie erschienen bei 7 g Trockensubstanz (TS) pro kg KGW und Tag nur geringfügig schwerer. Ab einem Futteranteil von 50 % Goldhafer, das heißt ca. 13,5 g TS pro kg KGW und Tag, traten starke Verkalkungen auf (DIRKSEN et al., 1974, SIMON et al., 1978). Erst nach dem Überschreiten einer bestimmten Initialmenge innerhalb einer bestimmten Zeitspanne kommt es zur Ausbildung von Verkalkungen, das heißt, die Ausbildung von Verkalkungen ist an eine Dosis-Zeit-Wirkungsrelation gebunden. Das Aufwuchsstadium beziehungsweise die daraus resultierenden verschieden hohen Anteile an Blättern, Halmen sowie an Zellulose erwiesen sich als einflußreich auf den Grad der kalzinogenen Wirkung der Pflanze. Junges, blattreiches Gras vor dem Rispschieben enthält mehr krankmachende Substanz als älteres, blühendes oder verholztes (WOLF und DIRKSEN, 1976; LIBISELLER et al., 1977; KÖHLER et al., 1978).

Da sich die Krankheitszeichen während der Weideperiode vermehren und im Winter bei Stallhaltung oft Besserung eintritt und Neuerkrankungen ausbleiben, lag eine Untersuchung der kalzinogenen Aktivität von verschiedenartig konserviertem Goldhafer nahe. Die Aufnahme von Goldhaferheu führt zu mehr oder weniger starken Verkalkungen, die Intensität ist abhängig von den Wetterbedingungen bei der Heuwerbung und vom Rohfasergehalt. Bei steigendem Rohfaseranteil verringert sich die krankmachende Wirkung (WOLF und DIRKSEN, 1976).

Auch in künstlich hergestelltem Trockengrün und in Cobs (DIRKSEN et al., 1981 b) sowie in siliertem Trisetum flavescens findet sich der kalzinogene Faktor: Schafe, mit solcher Silage ernährt, wiesen zum Teil sogar noch ausgeprägtere Veränderungen auf als Tiere, die mit frischem Goldhafer gefüttert wurden (HEINRITZI et al., 1977).

Bei der Beurteilung der Kalzinogenität des Goldhafers muß immer eine individuell unterschiedliche Anfälligkeit der Tiere berücksichtigt werden (DIRKSEN et al., 1975; PLANK et al., 1976; LIBI-SELLER et al., 1978; SIMON et al., 1978).

Verschiedene Experimente, den kalzinogenen Faktor in *Trisetum flavescens* aufzuspüren, endeten mit unterschiedlichen Ergebnissen: Zuerst konnte eine strontiumbedingte Hemmung der 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase in der Niere durch Goldhafergaben nicht überwunden werden (WASSERMAN et al., 1977).

Die Resultate einer durchgeführten HPLC (high pressure liquid chromatography) Gaschromatographie und einer Massenspektrometrie schlossen zunächst eine Identität mit einem Vitamin-D₃-Metaboliten aus; die Retentionszeit der Wirksubstanz erwies sich, noch eindeutig unterstützt durch eine Co-Chromatographie, als Deckungsgleich mit der von Vitamin D₃ (ZUCKER et al., 1977; RAMBECK und ZUCKER, 1978; RAMBECK et al., 1979 b; ZUCKER et al., 1979). Hierbei wurde eine Vitamin D₃-Konzentration von ca. 100 µg D₃ per kg Goldhafer Trockensubstanz (ca. 4000 IE Vitamin D₃) ermittelt (RAMBECK et al., 1979 a).

Diesen Tatsachen gegenüber stehen Versuchsergebnisse, bei denen sich der kalzinogene Faktor in Goldhafergras eindeutig als unabhängig von der Hydroxylierung des Cholecalciferolmoleküls am C-1-Atom erweist (PETERLIK et al., 1977; ZUCKER und RAMBECK, 1981), das heißt, es muß sich um eine Verbindung mit den biologischen Eigenschaften eines Vitamin-D₃-Metaboliten handeln. Dieser Cholecalciferol-Metabolit befindet sich nicht in der Ätherfraktion, sondern im Rückstand des Ätherextraktes. Dazu konnte in neuesten Untersuchungen eine wasserlösliche Wirksubstanz der Pflanze mit hoher biologischer Aktivität ermittelt werden (DIRKSEN et al., 1981 a), wobei eine quantitative Gegenüberstellung zwischen dem Vitamin-D-Metaboliten 1- α -25(OH)₂D₃ und Goldhafer eine Wirkungsäquivalenz von 5 - 6 µg 1- α -25(OH)₂D₃ und einem kg Goldhafer Trockensubstanz ergab (KREISL, 1981). Es müssen also in dieser Grasart mindestens zwei verschiedene Vitamin-D-artige Substanzen vorliegen (MORRIS et al., 1981).

RINDERKALZINOLEN AUSSERHALB DEUTSCHLANDS

In Österreich (in Tirol und der Steiermark) wurde 1970 das Auftreten der sogenannten Weidekrankheit beschrieben (KÖHLER und LIBISELLER, 1970).

Die Krankheit tritt vornehmlich in Betrieben mit Mähweidewirtschaft auf. Wie der Name bereits andeutet, sind die Symptome besonders im Herbst, am Ende der Weideperiode oder, je nach Schweregrad des Befalls, auch im Frühjahr nach dem Weideauftrieb ausgeprägt. Werden die betroffenen Tiere aufgestellt, mit Heu gefüttert oder in andere Herden gebracht, so tritt eine Besserung der klinischen Symptome auf.

Das klinische und pathologisch-anatomische Bild stimmt mit der in Deutschland auftretenden Kalzinose überein.

Nachdem sich herausstellte, daß die Aufnahme von Goldhafer als Ursache der Verkalkungskrankheit in Deutschland anzusehen ist (DIRKSEN et al., 1971 a; 1972; 1973) und kurz darauf auch für den Wiederkäuer eindeutig nachgewiesen werden konnte (DIRKSEN et al., 1974), erwies sich die Weidekrankheit mit der Enzootischen Kalzinose des bayerischen Voralpenlandes als identisch (LEIBETSELER et al., 1971; LIBISELLER et al., 1974; 1975; 1977; KÖHLER et al., 1974; 1978).

In Argentinien wurde bereits um die Jahrhundertwende im Zusammenhang mit einer chronischen Pasteurellose eine Verkalkungskrankheit bei Rindern beobachtet (LIGNIERES 1898; 1911). Diese Kalzinoseform ähnelt klinisch und pathologisch-anatomisch einer Vitamin-D-Intoxikation.

Es wurde beobachtet, daß die Rinder nur erkrankten, wenn sie auf Weiden verbracht wurden, auf denen viel Duraznillo blanco wuchs. Duraznillo blanco ist der spanische Trivialname für Solanum malacoxylon (COLLIER, 1927).

Die "Enteque seco" genannte Krankheit richtete in Argentinien sehr große wirtschaftliche Schäden an: Es erkrankten jährlich ca. 3 Mio Rinder, von denen 10 % starben oder geschlachtet werden mußten (WORKER und CARILLO, 1967).

Der mit Wasser extrahierbare kalzinogene Wirkstoff befindet sich hauptsächlich in den Blättern der Pflanze (GARCES et al., 1967; CAMBEROS et al., 1970). Diese Blätter werden, wenn sie auf den Boden fallen, mit anderen Pflanzen zusammen aufgenommen. Die Aufnahme ist besonders groß, wenn *Solanum malacoxylon* auf guten Weiden mit schmackhaften Kräutern wächst.

Der kalzinogene Stoff ist sehr lange in den abgefallenen Blättern aktiv. Es genügt bereits ein Anteil von 0,1 % des Futters über 10 Wochen hinweg gefressen, um die Erscheinungen der Enteque seco hervorzurufen (OKADA et al., 1977).

Der Wirkstoff ist wasserlöslich (HUMPHREYS, 1973), und Experimente mit strontiumgehemmten und Vitamin-D-losen Systemen wiesen auf eine Identität mit $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hin (CORRADINO und WASSERMAN, 1974; WASSERMAN, 1974; PETERLIK et al., 1976; NAPOLI et al., 1977), vorkommend als $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Steroid-Glykosid, wobei das $1-\alpha-25$ Dihydroxycholecalciferol die aktive Steroids substanz darstellt (HAUSSLER et al., 1976; WASSERMAN et al., 1977).

Verknöcherungen der Lunge und Verkalkungen des Gefäßsystems bei Rindern wurden 1947 erstmals im brasilianischen Bundesstaat Mato Grosso beschrieben (PARDI und DOS SANTOS, 1947). Das Krankheitsbild wurde als "Espichamento" oder "Espichacao" bezeichnet, das bedeutet übertragen soviel wie "dünner werden". Sowohl die klinischen Erscheinungen als auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen der "Espichamento" gleichen denen der "Enteque seco" (DÖBEREINER und DÄMMRICH, 1974; DONE et al., 1976). Nachdem, wie bei der argentinischen Kalzinose, als Urheber die Pflanze *Solanum malacoxylon* ermittelt werden konnte, lag es auf der Hand, daß es sich hierbei um ein und dieselbe Krankheit handelt (DÖBEREINER et al., 1971).

Eine der südamerikanischen Verkalkungskrankheit weitgehend ähnelnde Rinderkalzinose kommt auf Hawaii vor. Sie wurde 1942 erstmals beschrieben (HENDERSHOT, 1942) und - abgeleitet von der Eingeborenensprache - "Naalehu disease" genannt.

"Naalehu" bedeutet "mit grauen Aschen bedeckt" und ist der Name des Gebietes, wo die Krankheit auftritt.

Diese Arteriosklerose der Rinder tritt periodisch auf (LYND et al., 1965; 1969). Abweichend von den anderen Kalzinose-Formen bewegten sich die Werte der Blutelektrolyte und zellulären Blutbestandteile im Normalbereich. Daneben fand sich eine typische Abweichung des Elektrokardiogramms, die auch zur Messung des Krankheitsgrades herangezogen wurde (WILLERS et al., 1965). Bisher wurden verschiedene hier ortsansässige Pflanzen auf einen kalzinogenen Stoff hin untersucht. Sowohl Versuche mit einer in den befallenen Bezirken häufig anzutreffenden Solanazeenart, *Solanum sodomaeum* (ROSS und FURUMOTO, 1970), die in Anlehnung an die südamerikanischen Untersuchungen durchgeführt wurden, verliefen negativ, als auch die auf Hawaii heimische Solanazee *Cestrum diurnum* konnte nicht als Urheber ermittelt werden (WASSERMAN, 1975).

Auf Jamaika kommt eine Kalzinose vor, die hauptsächlich Rinder und Ziegen befällt. Sie ist benannt nach dem Ort ihres Hauptvorkommens, den Manchester Uplands, einem im Zentrum der Insel gelegenen Kalksteinplateau (ARNOLD, 1954).

Mit den klinischen Anzeichen Bewegungsunlust, Steifheit und kardiovaskulärer Insuffizienz sowie den pathologisch-anatomisch im Vordergrund stehenden metastatischen Verkalkungen von Weichgeweben wie Aorta, mittleren und kleineren Arterien, Sehnen und Zwerchfellteilen zeigt sich hier das gleiche Syndrom wie bei den vorher beschriebenen südamerikanischen Kalzinosen (ARNOLD und FINCHAM, 1950). Die Ätiologie der Manchester wasting disease ist noch nicht aufgeklärt. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß der kalzinogene Stoff ein exogener Faktor mit Vitamin-D-ähnlicher Wirkung ist, also in aufgenommenen Futterpflanzen vorkommt (ARNOLD, 1969) und im Zusammenwirken mit einer Imbalanz des Kalzium-Magnesium-Phosphorstoffwechsels zu vorliegendem Krankheitsbild führt. Nachdem in neuerer Zeit das Vorkommen von *Cestrum diurnum* auf Jamaika bekannt wurde (WASSERMAN et al., 1975), kann mit hoher Wahrscheinlichkeit diese Pflanze als Urheber angenommen werden.

Mitte der siebziger Jahre wurde eine in Florida auftretende Krankheit beschrieben, die zuerst nur an Pferden (KROOK et al., 1975 a; b), dann auch an Rindern ins Auge fiel.

Es handelt sich hierbei um eine chronische Erkrankung, die mit Gewichtsverlust und zunehmender Lahmheit einhergeht. Der Serumkalziumspiegel ist dabei mehr oder weniger erhöht. Pathologisch-anatomisch fallen außer Verkalkungen der elastischen Gewebe generalisierte Osteopetrose auf. Letztere wurde auf eine vermehrte Calcitonin-Produktion bei verringerter Produktion von Parathormon (KROOK et al., 1975 b) zurückgeführt.

Nachdem Fütterungsversuche auf einen kalzinogenen Wirkstoff in dieser Pflanze hinweisen, wobei ein Gramm Pflanzenmaterial 1000 IE Vitamin D_3 entsprachen, konnte ein 1- α -25 Dihydroxycholecalciferol-ähnlicher Wirkungsmechanismus nachgewiesen werden (WASSERMAN et al., 1975; 1976).

In Anlehnung an Versuche mit *Solanum malacoxylon* konnte der kalzinogene Faktor in *Cestrum diurnum* als 1- α -25(OH) $_2D_3$ -Glykosid identifiziert werden (HUGHES et al., 1977).

Die auf Papua - Neuguinea auftretende Krankheit befällt Tiere, die im Bulolotal gehalten werden (COPLAND, 1975). Bei ca. 19 % der Tiere, die hier als Kälber in der Vormastperiode aufgetrieben werden, treten Symptome ähnlich den der oben beschriebenen Kalzinosen auf.

Sechs bis acht Wochen nach dem Auftrieb werden die ersten Anzeichen offensichtlich. Sie verlieren sich erst wieder, wenn die Rinder das Weideland verlassen.

Als Ursache konnte die Pflanze *Solanum torvum* ermittelt werden (MORRIS et al., 1979).

In Indien wurde eine Kalzinose bei Schafen beschrieben. Die im Bezirk Mattewara gehaltenen Tiere wiesen Verkalkungen der Arterien, des Herzens, der Lunge und der Niere auf. Der Kalzium-Phosphor-Quotient und der Magnesiumgehalt des Blutserums erwiesen sich als erniedrigt, während die Blutphosphorwerte im

physiologischen Bereich lagen. Als Ursache wurde eine Mineralstoffimbilanz diskutiert, wobei auch eine pflanzliche Ursache nicht ausgeschlossen wurde (GILL et al., 1976).

Eine entsprechende Krankheit bei Ziegen ist auch in Israel beobachtet worden (NEUMANN et al., 1973).

Bei Schafen in Südafrika zeigte sich ein körperlicher Verfall mit zunehmender Steifheit der Glieder und Tod infolge Herzversagens. Pathologisch-anatomisch traten die für die Kalzinose typischen Verkalkungen auf. Als Ursache wird auch hier die Aufnahme einer Pflanze erwogen; in jüngster Zeit konnte in der in Südafrika beheimateten Solanazee *Solanum verbascifolium* (syn. *Solanum erianthum*) ein kalzinogener Wirkstoff nachgewiesen werden (RAMBECK und ZUCKER, 1982).

DER WIRKUNGSMECHANISMUS VON VITAMIN D₃ UND SEINEN METABOLITEN

Schon 1919 wurde ein antirachitisches Prinzip in Fischlebertran gefunden (MELLANBY, 1919) und im gleichen Jahr ein ähnliches Prinzip den UV-Strahlen zugeordnet (HULDSCHINSKY, 1919).

1931 konnte daraufhin die Struktur des Vitamin D₂ (ASKEW et al., 1931; WINDAUS et al., 1931; 1932) und wenige Jahre später die des Vitamin D₃ aufgeklärt werden (WINDAUS et al., 1936; 1938; SCHENK, 1937).

Vitamin D₃ ist ein Secosteroid und wird Cholecalciferol genannt. Es wird bei Säugetieren durch die Nahrung aufgenommen oder aus Cholesterin durch Dehydrierung zum 7-Dehydrocholesterin, welches in der Haut unter UV-Bestrahlung in Cholecalciferol übergeht, gebildet.

Dieses Vitamin D₃ muß nun in verschiedenen Organen Umwandlungsschritte durchlaufen, um in den Stoffwechsel eingreifen zu können.

Der erste Schritt wird in den Mikrosomen der Leber vollzogen (PONCHON et al., 1969). Es handelt sich hierbei um eine Hydroxylierungsreaktion in der 25-Stellung, bei der das 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-D_3) entsteht (BLUNT et al., 1968; 1969). Das 25-OH-D_3 erwies sich als 1,4 mal aktiver als die Ausgangssubstanz Cholecalciferol (PONCHON und DELUCA, 1969).

Die darauf folgende Umwandlung findet in der Niere statt (FRASER und KODICEK, 1970): In den Mitochondrien der Nierenrinde katalysiert das Enzym 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase (GRAY et al., 1971; 1972; MIDGETT et al., 1973) die Umwandlung von 25-OH-D_3 zu Dihydroxycholecalciferol ($1\text{-}\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (HOLICK et al., 1971; LAWSON et al., 1971).

Erst dieses Umwandlungsprodukt von Vitamin D_3 greift in den Stoffwechsel ein (FROLICK und DELUCA, 1971; NORMAN, 1974 b). Unter dem Einfluß von $1\text{-}\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird im Bürstensaum der Mukosazellen des Dünndarmes ein spezifisches Protein gebildet, das "Calcium binding protein" (CabP) (WASSERMAN und TAYLOR, 1973). An einem Plasmarezeptor gebunden wird der Vitamin-D-Metabolit (TSAI und NORMAN, 1973) in den Zellkern eingeschleust und regt dort die Bildung einer m-RNA an, die im Zellplasma anschließend die Synthese der CabP' veranlaßt (EMTAGE et al., 1973).

Aufgrund dieser Form der Proteinsäureinduktion, ähnlich dem Wirkungsmechanismus der Steroidhormone und der Wirksamkeit bereits kleiner Mengen des Wirkstoffes sowie seiner chemischen Struktur, kann $1\text{-}\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Hormoncharakter zugesprochen werden (LAWSON et al., 1971; KODICEK, 1974; NORMAN, 1974 a).

Für die Resorption von Kalzium aus dem Intestinaltrakt ist außer dem CabP eine Kalzium-abhängige ATPase notwendig (MARTIN et al., 1968).

$1\text{-}\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fördert außerdem die Phosphorresorption mit einem spezifischen Transportmechanismus (CARLSSON, 1954; WASSERMAN et al., 1973; STEELE et al., 1975; DELUCA, 1974; WALLING, 1977).

Dieser Vorgang ist unabhängig vom Kalziumtransport (PETERLIK und WASSERMAN, 1978). Darüber hinaus wird von $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die tubuläre Rückresorption von Phosphat gefördert (STEELE et al., 1975).

Im Skelettsystem ist $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mittels autoradiographischer Techniken in Osteoblasten, Chondrozyten und Osteozyten nachweisbar (DELUCA, 1979). Der Vitamin-D-Metabolit ist am Transport und dem selektiven Einbau der Kalzium- und Phosphorsalze in die organische Matrix des Knochens beteiligt; es wird hier die Mineralisierung und Mobilisierung von Kalzium gefördert (BORLE, 1974). Reguliert wird der Metabolisierungsvorgang des Vitamines durch das Enzym 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase in der Niere (GRAY et al., 1972). Bei übermäßigem Kalzium-, Phosphor-, Vitamin-D- oder $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Angebot kommt es zu einer vermehrten Bildung von 24,25 Dihydroxycholecalciferol, das heißt, die Synthese des Enzymes 25-Hydroxycholecalciferol-24-Hydroxylase wird vermehrt (BORLE, 1973; LARKINS et al., 1974, COLSTON et al., 1977) und die 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase wird im "feed back" Verfahren gehemmt. Bei niedriger Versorgung mit Kalzium, Phosphor, Vitamin D_3 und $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ steigt dagegen die Aktivität der Hydroxylase deutlich an (TANAKA und DELUCA, 1973, EVANS, 1975; BAXTER und DELUCA, 1976; OMDAHL et al., 1977).

Auch Parathormon ist ein Bestandteil des Regulationsmechanismus: Bei niedrigem Kalziumblutspiegel regt es die Hydroxylase in der Niere an und fördert damit die Kalziumaufnahme aus der Nahrung sowie die Mobilisierung von Kalzium (und Phosphor) aus dem Knochen. Gleichzeitig wird in der Niere die Rückresorption von Kalzium verbessert, während die tubuläre Phosphatrückresorption vermindert und damit eine Phosphaturie ausgelöst wird. Eine Hyperkalzämie blockiert die Parathormon-Ausschüttung (GARABEDIAN et al., 1972; FRASER und KODICEK, 1973; GALENTE et al., 1973; OMDAHL et al., 1977; HUGHES, 1978).

Sowohl Calcitonin (RASMUSSEN et al., 1972; GALENTE et al., 1973) als auch Östrogen- (TANAKA et al., 1976) und Prolaktin-gaben (SPANOS et al., 1976) beeinflussen die $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Synthese physiologischerweise.

Andere Substanzen, die die Wirkung von Vitamin D_3 beeinträchtigen: Actinomycin D hemmt die Synthese von CabP, Cycloheximid erniedrigt den Nierenspiegel der 1-Hydroxylase (TSAI et al., 1973). Strontium, das eine hohe Affinität zu CabP aufweist (INGERSOLL und WASSERMAN, 1971), blockiert die Hydroxylase.

Äthan-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonat (EHDP) blockiert die Synthese von $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (BAXTER et al., 1974) und behindert die Knochenmineralisation (TRECHSEL et al., 1977).

NEUERE BEOBACHTUNGEN BEI INTOXIKATION MIT VITAMIN D_3 UND SEINEN METABOLITEN BEIM RIND

Wird einem Organismus zuviel Vitamin D oder zuviel von seinen Metaboliten zugeführt, so treten Vergiftungserscheinungen auf. Entsprechende Erscheinungen können auch infolge Aufnahme von kalzinogenen Pflanzen (z.B. Solanum malacoxylon, Trisetum flavescens) auftreten.

Auch bei der Milchfieber-Prophylaxe mittels Vitamin-D-Präparaten besteht diese Gefahr, denn seit Beginn der dreißiger Jahre werden Vitamin-D-Gaben zur Vorbeugung der Gebärpause benutzt (GREIG, 1930; HIBBS und POUNDEN, 1955; SEEKLES und WILSON, 1964; PAYNE und MANSTON, 1967; HIBBS und CONRAD, 1976; LITLEDIKE und HORST, 1979).

Hinsichtlich der Toxizität von Vitamin D_3 zeigt sich eine große Variationsbreite (LINDT, 1969; MEYER et al., 1970). Es sollen einerseits der Kalzium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Nahrung (PAYNE und MANSTON, 1967), andererseits die individuelle Reaktionslage, Trächtigkeit (CAPEN et al., 1966) sowie der Zeitpunkt der Gaben vor der Geburt, die Dauer der Applikation und hierbei die jeweilige Teilmenge der Gesamtdosis eine Rolle spielen (HIBBS und POUNDEN, 1955; SEEKLES und WILSON, 1964; PAYNE und MANSTON, 1967; HIBBS und CONRAD, 1976; JULIEN et al., 1977; LITLEDIKE und HORST, 1979; 1982).

Sowohl 1-Hydroxycholecalciferol (1 OH D_3), eine dem $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ verwandte Verbindung, der an der 25 Position eine Hydroxylgruppe fehlt (DAVIES et al., 1978; WITTEW und FORD, 1978), als auch $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ (HOFFIS et al., 1978; HOVE und KRISTIANSEN, 1982) wurden in ähnlicher Weise auf Anwendungsmöglichkeiten zur Verhinderung der hypokalzämischen Gebärpause hin untersucht.

Dabei ergaben sich die gleichen Schwierigkeiten in Bezug auf die Dosierung und den Applikationszeitpunkt wie bei Vitamin D_3 . So zeigten trockenstehende, nichtträchtige Kühe bei einer parenteralen Applikation von $15 - 17,5 \times 10^6$ IE Vitamin D_3 keinerlei Vergiftungserscheinungen, während trächtige Kühe bei derselben Gabe sehr schwere und in 10 von 17 Fällen tödlich verlaufende Intoxikationen aufwiesen (LITLEDIKE und HORST, 1982).

Eine einmalige parenterale Gabe von 40 Mio IE Vitamin D_3 hatte schwere klinische Folgen und endete häufig tödlich, eine einmalige Applikation von 20 Mio IE Vitamin D_3 führte immer zu Mineralisationen der Weichgewebe, was bei einer einmaligen Gabe von 10 Mio IE nur in 50 % der Fälle vorkam (MANSTON, 1964; PAYNE und MANSTON, 1967; MEYER et al., 1970).

Auch 10×10^6 IE Vitamin D_3 täglich während der letzten 10 Tage der Gravidität führten zu einem klinischen und pathologisch-anatomischen Intoxikationsbild (JULIEN et al., 1977), ebenso wie $15 - 20 \times 10^6$ IE Vitamin D_3 , während 30 Tagen vor der Geburt parenteral gegeben, zum Tode führten (LITLEDIKE und HORST, 1979).

Als ungiftig wurden folgende Dosen beschrieben:

Einmal 2,5 Mio IE Vitamin D_3 (PAYNE und MANSTON, 1967), einmal 250 μg bzw. 500 μg 1-OH-D_3 ein bis acht Tage vor dem Geburtstermin verabreicht (DAVIES et al., 1978; WITTEW et al., 1978).

Auch eine Gabe von einmal 500 μg $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$, ein bis drei Tage vor dem Geburtstermin oral appliziert, ließ keine Vergiftungserscheinungen entstehen (HOVE und KRISTIANSEN, 1982).

Bei einer experimentell bei Schafen hervorgerufenen vergleichenden Überdosierung von Vitamin D_3 und $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ (drei- bzw. viermalige intramuskuläre Applikation von 40.000 IE Vitamin D_3 sowie 1 $\mu\text{g/kg}$ KGW) im Abstand von einer Woche konnten bei der

Sektion weder makroskopisch noch mikroskopisch Unterschiede im Grad der Gewebeverkalkungen festgestellt werden (SIMESEN, 1978), ebenso wie bei Ratten gleiche Verkalkungen und Zellveränderungen, ausgelöst durch $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Vitamin D_3 -Gaben, beschrieben wurden (KIRUI et al., 1981).

Bei einer Vitamin-D-Hypervitaminose steigen die Blutgehalte von Kalzium und Phosphor an, oft ist eine leichte Hypomagnesämie zu verzeichnen (SWAN, 1951; MANSTON und PAYNE, 1964; CAPEN et al., 1966; SEEKLES und HENDRIKS, 1966; LINDT, 1968; MEYER et al., 1970; LITTLEDIKE und HORST, 1982).

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung liegen Verkalkungen des kardiovaskulären Systems in Form von subintimalen Mineralisationen des linken Herzens und der herznahen Arterienstämme vor, die Venen werden nur selten betroffen. Die Nierenkelche enthalten Kalkkonkremente, und im Nierenmark findet sich als Ausdruck von Kalkniederschlägen in den Sammelröhren eine trübgraue radiäre Streifung. Auch die Lungen weisen Kalkeinlagerungen auf, und die Knochen erscheinen sehr hart. Darüber hinaus sind die C-Zellen der Parathyreoidea atrophisch (CAPEN et al., 1966; LINDT, 1968).

Bei einer einmaligen überhöhten Gabe von Vitamin D_3 kann es zu einer schockartigen Unverträglichkeitsreaktion kommen, die sich klinisch in Zittern, erhöhter Puls- und Atemfrequenz, vermehrtem Kot- und Harnabsatz äußert (SEEKLES und HENDRIKS, 1966; WIESNER, 1970).

DER EINFLUSS HOHER DOSEN VON VITAMIN D_3 UND SEINEN METABOLITEN AUF DEN KNOCHEN

Unter dem Einfluß hoher Mengen von Vitamin D_3 , seines Metaboliten $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowie den kalzinogenen Inhaltsstoffen von Goldhafer und Solanum glaucophyllum kommt es zu Veränderungen des Skelettsystems, die einer Osteopetrose bzw. Osteomyelosklerose entsprechen.

Das Krankheitsbild der Osteopetrose liegt vor, wenn bei der enchondralen Ossifikation der Knorpel nicht abgebaut wird, sondern bestehen bleibt und es somit zu Bezirken verkalkten Knorpels neben verkalktem Osteoid kommt. Der Knochen vergrößert sich, sein Gewebe wird schwer und dicht und dabei spröde. Die Markhöhle ist verkleinert oder vollkommen mit Knochengewebe ausgefüllt (SMITH und JONES, 1966).

Als Osteomyelosklerose wird ein Umbau der Röhrenknochen bezeichnet, bei dem von den Epiphysen her die Markhöhle eingeengt wird, und zwar durch Apposition von Faserknochen an die vorhandenen Spongiosabalken sowie durch Einbau neuer Bälkchen.

Die Spongiosa wird dichter und unregelmäßiger, wobei die Kompakta unverändert bleibt (NIEBERLE und COHRS, 1962, JOEST, 1969).

Eine Verkleinerung der Markhöhle von Röhrenknochen bedingt eine Beeinträchtigung des blutbildenden Knochenmarks und damit eine Anämie, gekennzeichnet durch Erythroblastose und Myeloblastose, die eventuell mit einer Leber- und Milzschwellung einhergeht.

Sowohl Vitamin D_3 als auch $1-\alpha-25(OH)_2D_3$ beeinflussen die Aktivität der resorbierenden Osteozyten, Chondrozyten und Osteoblasten im Knochengewebe negativ. Bei geringer Überdosierung von Cholecalciferol sowie bei entsprechenden Solanum malacoxylon-Gaben wird die osteozytische Osteolyse verzögert, der chondroide Hof bleibt erhalten, und Kittlinien sind vermehrt zu beobachten, das heißt, es wird eine Osteopetrose hervorgerufen (MANSTON, 1964, PUCHE und LOCATTO, 1974, CHINEMENE et al., 1976; DOS SANTOS et al., 1976; HASCHEK et al., 1978).

Bei fortlaufender Veränderung bzw. erhöhter Dosis sterben die Osteozyten ab, und Osteonekrose bzw. Osteopenie resultieren. Eine bei Schafen ausgelöste D-Hypervitaminose führte zu ausgeprägtem Katabolismus des Knochengewebes durch osteozytische Osteolyse, bei der die durch Abbau an den Spongiosatrabekeln und der Oberfläche der metaphysären Cortex entstandenen Räume durch Bindegewebe aufgefüllt wurden. Dabei erwies sich die Anzahl der Knorpelsäulen und der ursprünglichen Spongiosatrabekel als vermindert. Hier fanden sich myelofibrotische Areale.

Beim Rückgang der Phase des erhöhten Abbaus waren die Trabekel und Haversschen Kanäle mit einer dünnen Schicht basophiler Knochenmatrix überzogen, aus der sich neue Bälkchen entwickelten (SIMESEN et al., 1978).

Bei der durch Goldhaferaufnahme hervorgerufenen Kalzinose werden osteomyelitische Knochenappositionen im Bereich der Spongiosa mit Einengung der Markräume beschrieben. An das schon vorhandene Spongiosagerüst wird neues Knochengewebe angelagert, und neue Bälkchen entstehen, so daß ein engmaschigeres unregelmäßigeres Netz entsteht (DÄMMRICH et al., 1970; DIRKSEN et al., 1970; KÖHLER et al., 1974).

Auch Solanum malacoxylon induziert eine erhöhte Knochengewebssynthese an den Trabekeln und der Oberfläche des Endosts, wobei vermehrt Osteozyten nachgewiesen werden können. Auch hier erscheint die Spongiosa ungeordnet (PUCHE et al., 1976).

GEGENWÄRTIGE VORSTELLUNGEN ÜBER DIE PATHOGENESE VON GEWEBEVERKALKUNGEN

Kalkablagerungen in normalerweise nicht verkalktem Gewebe können nach überkommener Definition in metastatischer oder dystrophischer Form auftreten.

Von dystrophischer Verkalkung spricht man bei Kalksalzeinlagerungen, die in degeneriertem bzw. nekrotischem Gewebe auftreten, ohne daß eine allgemeine Störung des Mineralstoffwechsels vorliegen muß (FREI, 1972; SANDRITTER und BENEKE, 1974; STÜNZI und FREI, 1982).

Bei den Kalkniederschlägen handelt es sich meist um Kalziumphosphate.

Die metastatische Verkalkung kann sowohl intra- als auch extrazellulär auftreten: Bei der intrazellulären Ablagerung besteht eine Affinität zu Mitochondrien und Lysosomen, während bei der extrazellulären die fibro-elastischen Gewebe betroffen werden. Den Kalkmetastasen geht meist eine Hyperkalzämie voraus. Diese erhöhten Kalzium-Blutwerte finden sich bei Überfunktion der

Parathyreoidea, zu hoher Vitamin-D₃-Zufuhr, erhöhtem Knochenabbau und ungenügender Kalziumausscheidung.

Vitamin D₃ und sein Metabolit 1- α -25(OH)₂D₃ bewirken einerseits durch Induktion der CabP-Synthese und andererseits durch Mobilisierung von Knochenkalzium einen Anstieg des Blut-Kalziumspiegels (CAPEN et al., 1966). Bei zuviel Cholecalciferol bringt der Organismus durch erhöhte Kalziumresorption aus dem Darm und gleichzeitige toxische Wirkung auf Osteozyten, Chondrozyten und Osteoblasten im Knochen die vermehrte Kalziummenge in physiologischerweise nicht verkalktem Gewebe unter (CHINEMENE et al., 1976; DOS SANTOS et al., 1976; PUCHE et al., 1976; KÖHLER et al., 1977; HASCHEK et al., 1978; REGAL, 1982).

Die Toxizität von Vitamin D kann auf seine Fähigkeit der beschleunigten Peroxidbildung von ungesättigten Fettsäuren im wässrigen Milieu zurückgeführt werden: Einerseits liegen vermehrt hochgiftige Lipidperoxide vor, andererseits werden die lipoproteidhaltigen zellulären Membranen angegriffen (SPIRICHEV und BLAZHEIEWICH, 1969).

Die kalzinophilen Gewebe sind vornehmlich die elastischen Elemente des kardiovaskulären Systems, der Nieren und der Lunge (LINDT, 1968; CHINEMENE et al., 1976; SIMESSEN et al., 1978). Bei der Neueröffnung dieses extraossären "Kalziumpools" im Weichgewebe kommt es nun entweder durch das Vitamin D oder die Hyperkalzämie zu einer Stimulation der Grundsubstanz: Es werden Proteoglykane gebildet. Proteoglykane sind kovalent an Protein gebundene Mucopolysaccharide, die in einer PAS-Reaktion deutlich sichtbar werden (HÄNICHEN et al., 1970; KÖHLER et al., 1970; MEYER et al., 1970; REGAL, 1982).

So finden sich zum Beispiel im Herzmuskel drei Tage nach hohen Vitamin-D-Gaben vermehrt Proteoglykane im Sarkolemm der Muskelzellen, in den Gefäßkapillaren zwischen den Zellen und später auch in der interzellulären Grundsubstanz. An diesen Stellen läßt sich zwischen dem fünften und achten Tag nach der Applikation ein erhöhter Gehalt an löslichem Kalzium nachweisen und ab dem achten Tag treten hier Kalkablagerungen in Körnchenform

auf. In der Aorta finden sich die Veränderungen in der Tunica media: Die Proteoglykane umgeben zuerst die elastischen Fasern und anschließend die Muskelzellen, wodurch die Verbindung dieser beiden Schichten verlorengeht. Das endoplasmatische Retikulum der Muskelzellen fällt durch seine Größe auf. Zeitlich gesehen verläuft die eigentliche Verkalkung wie beim Herzmuskel. In der Niere sind Proteoglykane drei Tage nach der Cholecalziferol-Überdosierung in den Tubuli contorti und proximalen Tubuli, hier besonders in der Basalmembran der Tubulusepithelien, in den Wänden der kleinen Gefäße und im Interstitium vorhanden, das ab dem achten Tag dadurch verbreitert erscheint. Ab diesem Zeitpunkt ist wiederum lösliches Kalzium an den oben genannten Stellen feststellbar, ab dem zehnten Tag erscheinen Kalkkristalle (KIRUI et al., 1981, REGAL, 1982 b).

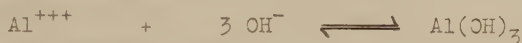
Die Proteoglykane besitzen Ionenaustauschfunktion, wodurch Kationen - und hier besonders Kalziumionen - in der Grundsubstanz gebunden werden (SCARPELLI et al., 1960).

Nachdem einerseits degenerative Zellveränderungen vor dem Auftreten von Verkalkungen gefunden wurden (DÄMMRICH, 1963, CHINEMENE et al., 1976, HASCHEK et al., 1978), wurden diese andererseits als Begleiterscheinung oder Folge der Weichgewebeverkalkung bezeichnet (KIRUI et al., 1981).

Der Mineralisationsprozeß wurde nun mit der Aufklärung der Proteoglykanbildung als "pathophysiologisch" bezeichnet: Er beginnt erst ohne morphologische Zellschädigung, letztere setzt erst im fortgeschrittenen Stadium der Salzeinlagerung ein. Damit ist die Verkalkung der Weichgewebe nicht als Folge der Hyperkalzämie (SCARPELLI et al., 1960; LINDT, 1968; KIRUI et al., 1981) oder des toxischen Effektes von Cholecalziferol (CHINEMENE et al., 1976; HASCHEK et al., 1978), sondern als eine Folge der Stimulation von Grundsubstanzbildung anzusehen (REGAL, 1982 a;b).

ALUMINIUMHYDROXID - SEINE CHEMIE UND SEINE WIRKUNGSWEISE IM ORGANISMUS

Aluminium ist ein Element der dritten Gruppe des Periodischen Systems. Es kommt in der Natur als eines der wichtigsten gesteinsbildenden Elemente vor. Verwittern diese Steine, so bleibt Ton zurück, der nichts anderes als wasserhaltiges Aluminiumsilikat ist. Aluminiumoxid liegt natürlich als Korund vor und Aluminiummetahydroxid als Bauxit. Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) entsteht beim Versetzen einer Aluminiumsalzlösung mit Ammoniak-, Sodalösung oder wenig Natronlauge:



Das hierbei entstehende Produkt ist nicht als einheitlicher Stoff anzusehen, es liegen vielmehr stark wasserhaltige Hydroxide, Oxid-Hydroxide und auch Oxid-Hydrate vor, in der Regel einheitshalber mit der Formel $\text{Al}(\text{OH})_3$ bezeichnet. Dieses uneinheitliche Verhalten erklärt sich aus dem stufenweisen Ablauf der Vorgänge beim Zusammentreffen von OH^- - und Al^{+++} -Ionen. $\text{Al}(\text{OH})_3$ ist ein amphoterer Stoff, das heißt ein ampholytisches Hydroxid, das weder basischen noch sauren Charakter hat, aber gegenüber hohen H_2O^+ -Konzentrationen als Base, gegen hohe OH^- -Konzentrationen unter Bildung von $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ -Ionen als Säure reagiert (BILTZ et al., 1976; HOLLEMAN und WIBERG, 1976).

Durch mehr oder weniger schnelles Einleiten von Säuren in Aluminiumsalzlösung erhält man kristallisiertes $\text{Al}(\text{OH})_3$, das je nach Stabilitätsgrad als Bayerit oder Hydrargillit bezeichnet wird. In der Medizin wird Aluminiumhydroxid zur antaziden Behandlung mit langsamem Wirkungseintritt verwendet (FORTH et al., 1977). Daneben wird es seit den vierziger Jahren bei Hyperphosphatämie bei der Niereninsuffizienz von Kindern (FREEMAN, 1941) und zur Prophylaxe von Phosphatsteinen (SHORR, 1945) eingesetzt. Die langfristige Aufnahme von 1400 ppm Aluminium über die Nahrung führt bei Tieren zu einer Erniedrigung des anorganischen Phosphats im Blut und in den Knochen (HAPKE, 1975).

Oral aufgenommenes Aluminiumhydroxidgel reagiert mit der Salzsäure des Magens und bildet dort Aluminiumchlorit (AlCl_3) - dabei binden 1 g des getrockneten Gels ca. 250 ml 0,1 n HCl (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1976). AlCl_3 geht im basischen Milieu des Darmes in schwerlösliche Stoffe über, z.B. in Aluminiumphosphate, während das Chlorit resorbiert wird (FORTH et al., 1977). Die Bildung von schwerlöslichen Aluminiumphosphaten, die mit den Fäzes ausgeschieden werden, führt zu einer verminderten Phosphorresorption aus dem Darm (BAUR et al., 1955; FRIIS und WEEKE, 1970; SPENCER et al., 1975).

Beim Menschen werden von 1,1 g am Tag aufgenommenem Phosphor durch $\text{Al}(\text{OH})_3$ 0,6 - 1,0 g gebunden. Aus der herabgesetzten Phosphoraufnahme resultiert eine Hypophosphatämie (COX et al., 1931; LOTZ et al., 1968; FRIIS und WEEKE, 1970) und eine Hypophosphaturie (SPENCER et al., 1975).

Die Kalziumresorption aus dem Darmlumen findet unbehindert statt (SPENCER et al., 1975), die Blutkalziumwerte steigen an (LOTZ et al., 1968; FRIIS und WEEKE, 1970), und eine vermehrte Kalziumausscheidung über Niere und Darm tritt ein.

Veränderungen am Skelettsystem zeigen sich hauptsächlich nach einer Langzeittherapie: Der absinkende Serumphosphatwert induziert, ohne Einwirken von Parathormon, die Hydroxylierung von $1-\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in den Nierenzellen. Dieser Vitamin-D- Metabolit stimuliert die Osteoklasten und führt damit zur erhöhten Kalziumfreisetzung aus den Knochen und zu einer Hyperkalziurie (SPENCER und LENDER, 1979). Als Ausdruck der gesteigerten Osteoklastentätigkeit wird der Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum beschrieben (FRIIS und WEEKE, 1970). Daneben wird bei langer Anwendung bei Nierenkranken ein Phosphormangelsyndrom angeführt, das mit Hypophosphatämie, Hypophosphaturie, Knochenschmerzen, Schwäche, Appetitlosigkeit, Muskelschwund und Unbehagen einhergeht (LOTZ et al., 1968).

Als ungiftig anzusehen sind alle unlöslichen Aluminiumverbindungen, wie auch kolloidales Aluminiumhydroxid.

Kommt es aber zur Resorption von hohen Aluminiummengen, so tritt eine Schädigung der grauen Rückenmarksubstanz, der Nerven und Ganglienzellen ein (HAFKE, 1975). So starben Dialysepatienten nach einer Antazidatherapie an einem ungeklärten neurologischen Syndrom. Ihre graue Hirnsubstanz, das Knochen- und Muskelgewebe enthielt einen um das zehnfache erhöhten Wert an Aluminium (ALFREY et al., 1976). Bald darauf erwies es sich, daß die intestinale Aufnahme von Aluminium bei Ratten durch Parathormon und $\text{Al}(\text{OH})_3$ zu vergrößern ist, wobei eine deutliche Beziehung zwischen der Serumaluminiumkonzentration und der endogenen Parathyreoideasproduktion bestand (HAFKE et al., 1977).

BISHERIGE ERFAHRUNGEN MIT DER ORALEN APPLIKATION VON ALUMINIUM-SALZEN ZUR VERHINDERUNG VON WEICHGEWEBEVERKALKUNGEN BEI MENSCH UND TIER

Ein erhöhter Blut-Phosphorspiegel, eventuell in Zusammenhang mit einem erhöhten Blut-Kalziumspiegel wird neben einer erworbenen Bereitschaft der Protein-Matrix des Weichgewebes zur Einlagerung von Kalksalzen als wichtigster Faktor für die Entstehung von Weichgewebeverkalkungen beim Menschen beschrieben. Diese Mineralisationen können als Folge von primären Hyperparathyreoidismus, Urämie, Vitamin D_3 -Vergiftung und verschiedenen Skeletterkrankungen auftreten (PARFITT, 1969). Die Behandlung derartiger Verkalkungen wird durch Senkung des erhöhten Blut-Phosphorgehaltes mittels besonderer Diät bzw. Verabreichung von phosphorbindenden Antacida, wie z.B. $\text{Al}(\text{OH})_3$ versucht.

So wurde über eine erfolgreiche Therapie einer histologisch nachgewiesenen tumorösen Verkalkung, bei der gleichzeitig ein erhöhter Serum-Phosphorspiegel verzeichnet wurde, mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ -haltigen Antacida berichtet (MOZAFFARIAN et al., 1972).

Bei einer Untersuchung über den Einfluß von Hemmsubstanzen auf den kalzinogenen Effekt von Goldhafer beim Schaf zeigte sich, daß die tägliche orale Gabe von 15 g $\text{Al}(\text{OH})_3$ pro Tier bei einer 84 Tage dauernden durchschnittlichen Aufnahme von 67 g Goldhaferfrischsubstanz pro kg KGw und Tag die Entstehung der typischen Weichgewebeverkalkungen verhinderte (HELD, 1982). In diesem Experiment war jedoch bei den mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ behandelten Schafen ein erheblicher Anstieg der Serum-Kalziumkonzentration und ein deutlicher Abfall des Serum-Phosphorspiegels zu verzeichnen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

METHODIK

Versuchsanordnung: In vorliegendem Fütterungsversuch sollten die Veränderungen, die durch das aktive Prinzip von *Trisetum flavescens* hervorgerufen werden, mit denen verglichen werden, die bei einer täglichen Gabe von $5 \mu\text{g } 1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auftreten. Zu diesem Zweck wurde eine Gruppe zu sechs Hammeln mit täglich frisch gemähtem Goldhafer einer Monokultur ad libitum gefüttert - die "Goldhafer-Gruppe". Eine weitere Gruppe von sechs Tieren wurde mit frisch gemähtem Goldhafer-freiem Wiesengras ernährt und erhielt dazu täglich $5 \mu\text{g } 1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - die " $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe".

Daneben sollte im Rahmen dieses Versuches ermittelt werden, ob und inwieweit die kalzinogene Wirkung von Goldhafer durch eine tägliche orale Gabe von $7,5 \text{ g Al}(\text{OH})_3$ beeinflussbar ist. Deshalb wurde eine weitere Gruppe von sechs Schafen ausschließlich mit frischem Goldhafer ernährt und jedem Tier täglich $7,5 \text{ g Al}(\text{OH})_3$ eingegeben - die " $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe".

Zwei weitere Schafe dienten der negativen Kontrolle zum Nachweis des Freiseins von Verkalkungen bei Versuchsbeginn.

Als Kriterien für die Beurteilung der kalzinotischen Veränderungen dienten die wöchentliche Bestimmung der Blutkonzentrationen von Kalzium, Phosphor, Magnesium, der Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie des prozentualen Anteiles der Erythrozyten am Blutvolumen sowie die wöchentliche Kontrolle des Körpergewichtes der Tiere.

Ferner sollten in regelmäßigen Abständen pathologisch-anatomische Untersuchungen von Tieren jeder Gruppe stattfinden, um das Auftreten von Gewebeeränderungen bzw. Verkalkungen feststellen zu können.

Nach einer Vorversuchsperiode vom 28.4.1982 - 16.5.1982 begann der Versuch am 17.5.1982 und endete am 3.9.1982.

Versuchstiere: Als Versuchsschafe dienten 20 Hammel der Merinolandrasse, die zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns ca. 10 Monate alt waren. Die Tiere stammten aus einem Kalzinose-freien Gebiet in der Nähe Münchens.

Am 28.4.1982 wurden die Schafe, die keinerlei Krankheitszeichen aufwiesen, im Mehrzweckstall 2 des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim der Universität München aufgestellt. Bei dieser Gelegenheit wurden sie unblutig kastriert, gewogen und entsprechend dem Gewicht mit gelben Plastikohrmarken mit fortlaufenden Nummern gekennzeichnet. Die Einteilung in Gruppen erfolgte entsprechend dem Gewicht, so daß sich drei Gruppen zu sechs Hammeln und zwei Kontrolltiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 44, 45 und 50 kg ergaben:

Gruppe 1: Nr. 1, 2, 7, 8, 13 und 14

Gruppe 2: Nr. 3, 4, 9, 10, 15 und 17

Gruppe 3: Nr. 5, 6, 11, 12, 16 und 18

Kontrolle: Nr. 19 und 20

Gruppe 1 wird zur späteren $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe, Gruppe 2 zur Goldhafer-Gruppe und Gruppe 3 zur $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe.

Zwei Tage nach der Kastration zeigt Tier Nr. 13 eine Entzündung im Bereich der Quetschstellen des Skrotums und fieberhafte Körpertemperatur. Es wurde vier Tage lang lokal mit Phenylarthrit-Creme^R und systemisch mit subkutanen Injektionen von jeweils 5 ml Borgal^R behandelt.

Während der Vorversuchsperiode wurde von allen Tieren eine Kot-sammelprobe auf Parasiten untersucht. Die Hammel wiesen einen mittelgradigen Magen-Darmwurmbefall auf und wurden daher im Abstand einer Woche zweimal mit 1,0 g Mebendazol pro Tier (Ovithelmin^R der Fa. Janssen) erfolgreich behandelt.

Hammel Nr. 2 fiel in der Vorversuchsperiode durch besonderes Verhalten auf: Er sonderte sich von Zeit zu Zeit von der Gruppe ab und stand einige Minuten mit gesenktem Kopf und pumpender Atmung. Bei der klinischen Untersuchung konnten keine krankhaften Befunde erstellt werden. Im Gegensatz zu diesem Schwächeanzeichen schien dieses Tier von Anfang an an der Spitze der Rangordnung seiner Gruppe zu stehen.

Haltung und Fütterung der Versuchstiere: Jede Gruppe zu sechs Hammeln wurde in einer 3,55 m x 2 m großen Box untergebracht. Die 88 cm hohen Begrenzungsgitter bestanden aus senkrechten Metallrohren, die am oberen und unteren Rand durch querverlaufende Metallrohre begrenzt waren. Die 33 cm tiefe und 55 cm hohe Futterraufe wurde ebenfalls durch Metallrohre gebildet, deren Abstände ca. 10 cm betrugen. Durch diese relativ großen Zwischenräume kam es zu Futterverlusten. Aus diesem Grund wurden am 9.6.1982 vier ca. fingerstarke Querstäbe in regelmäßigem Abstand zueinander in die Rauten eingeschweißt. Der Boden der Boxen bestand aus rauhem Zementestrich.

Als Einstreu wurden in der Regel Sägespäne verwendet, die an wenigen Tagen durch Strohhäcksel ersetzt wurde. Jede Box enthielt eine automatische Schalenselbsttränke zur freien Wasseraufnahme. Die beiden Kontrolltiere wurden zunächst in einer entsprechenden Box untergebracht, deren Breite aber nur 1,70 m betrug. Bei Versuchsbeginn wurden die beiden Kontrollschafe in einen Stall der II. Medizinischen Tierklinik der Universität München verbracht. In der 12. Versuchswoche, am 4.8.1982, wurden die Tiere mit der Nummer 17, 18 und 19 in einen Stall der Gesellschaft für Strahlenforschung, Neuherberg, Abteilung Nuklearbiologie, gebracht, um sie dort einer weiteren Untersuchung zu unterziehen.

In der Vorversuchsperiode erhielten alle Tiere täglich Wiesenheu guter Qualität ad libitum und 100 g geschroteten Hafer. Während der Versuchsperiode erfolgte die Fütterung ebenfalls ad libitum: Die Hammel der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe erhielten Goldhafer-freies Wiesengras, die Tiere der Goldhafer- und $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe erhielten Goldhafer. Sowohl der Goldhafer als auch das Wiesengras wurden auf den Feldern des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim der Universität München täglich frisch gemäht. 1980 wurde die Goldhafersorte Triset 57 in Monokultur angesät, der Unkrautanteil, der inzwischen das Feld besiedelt hatte, betrug bis zu ca. 20 %.

Das Futter wurde mit einer Handmähdmaschine mit Schneidebalken und an manchen Tagen mit der Sense geschnitten.

Die Fütterung der Schafe fand morgens und, je nach Bedarf, zusätzlich abends statt. Zur Ermittlung der täglichen Aufnahme wurde die Futtermenge vor dem Einbringen in die Raufen mit einer fahrbaren Kastenviehwaage gewogen, die das Gewicht auf einhundert Gramm genau bestimmte. Am darauffolgenden Morgen wurden die Reste zurückgewogen.

Zur Trockensubstanzbestimmung der Pflanzen wurde täglich eine Probe des Pflanzenmaterials in ca. 3 cm lange Stücke geschnitten und davon 50 g, entsprechend der Bedienungsanleitung, auf der Waage Mettler PC 4400 Delta Range^R eingewogen und die Gewichtseinheiten mit dem Zusatzgerät Mettler GC 301 in Prozente transferiert. Daraufhin folgte die Trocknung der Probe im Schnell-trocknungsgerät Typ TG 1 der Firma Kurt Retsch bis zur Gewichtskonstanz. Dieser Vorgang nahm bei einer Trocknungstemperatur von 105°C in der Regel ca. 60 Minuten in Anspruch.

Da die Futteraufnahme der Tiere der 1- α -25(OH)₂D₃-Gruppe ab der siebten Versuchswoche so stark zurückging, daß ihr Erhaltungsbedarf nicht mehr gedeckt werden konnte, wurden hier 100 g geschroteter Hafer pro Tier und Tag sowie ein wenig Heu bis zum Versuchsende zugefüttert.

Die in der 12. Versuchswoche in die Gesellschaft für Strahlenforschung, Neuherberg, gebrachten Tiere erhielten bis auf das Kontrolltier Nr. 20, das weiterhin Heu erhielt, Goldhafer-Cobs ad libitum. Diese Cobs stammten ebenfalls von dem Goldhaferfeld des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim, sie waren bereits im Sommer 1981 hergestellt worden.

Verabreichte Vitamin-D-Präparate: Den mit Wiesengras ernährten Schafen der 1- α -25(OH)₂D₃-Gruppe wurde täglich ein zuckerwürfelgroßes Stück Brot mit 5 μ g 1- α -25(OH)₂D₃^{*)} per Hand eingegeben. Dieses 1- α -25(OH)₂D₃ befand sich in Ampullen, wobei jede Ampulle 38,5 μ g 1- α -25(OH)₂D₃ - gelöst in 3,5 ml Athanol - beinhaltete. Das Präparat wurde bei -18°C unter Lichtabschluß gelagert. Aus

*) Dieses Präparat wurde freundlicherweise von der Fa. Hofmann-La Roche, Basel, zur Verfügung gestellt.

der täglich neu geöffneten Ampulle wurde mittels einer 1 ml Einmalspritze eine Menge von 0,4 ml entnommen und in das Brotstückchen injiziert. Sofort danach erhielt jedes Tier der 1- α -25(OH)₂D₃-Gruppe ein auf diese Weise imprägniertes Brotstückchen.

Die Hammel der Al(OH)₃-Gruppe erhielten täglich 7,5 g Al(OH)₃ aufgeschwemmt in 60 ml Wasser. Das Aluminiumhydroxid stammte von der Firma Merck (Mercknr. 1008) und enthielt 50 % Wasser. Die Aufschwemmung wurde jeden Tag frisch hergestellt und mit einer Spritze per os eingegeben.

Blutprobenentnahme und Bestimmungsmethoden der Blutparameter: Die Blutentnahme fand am 6.5.1982 und 12.5.1982 in der Vorversuchsperiode und während der Versuchszeit jeden Mittwoch gegen 10 Uhr statt.

Zur Blutentnahme wurden die Tiere von einer Hilfsperson fixiert, die Vena jugularis gestaut und mittels einer TSK-Supra-Einmal-kanüle Luer 1,8 x 80 mm punktiert. Es wurden ca. 10 ml Blut in einer Serum Monovette^R der Marke Sarstedt Monovette^R aufgefangen und noch ein EDTA-di-Kalzium-Röhrchen (Fa. Greiner) aufgefüllt. Zur Gewinnung des Blutserums aus der Serum Monovette^R wurde die Monovette mit Inhalt 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro min in der Zentrifuge "Hettich" Kotixa zentrifugiert und anschließend der Überstand dekantiert.

Dieses Blutserum wurde in der Regel sofort analysiert oder bei -18°C gelagert. Es wurde die Konzentration von Kalzium, anorganischem Phosphor, Magnesium und die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum bestimmt.

Die Bestimmung des Kalziumgehaltes erfolgte mit dem Eppendorf FCM 6341 Flammenphotometer. Der Gehalt an anorganischem Phosphat wurde an Hand der Test-Combination Phosphor, Phosphorlipide der Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Best.Nr. 124 974, durch die Molybdat/Vanadat-Reaktion ermittelt und die Aktivität der alkalischen Phosphatase mit dem "Monotest Alkalische Phosphatase opt." derselben Firma nach der optimierten Standardmethode der deutschen Gesellschaft für klinische Chemie nachgewiesen. Die

Magnesiumkonzentration des Blutserums wurde mit dem "Merkotest 3338 Magnesium" der Firma E. Merck, Darmstadt, bestimmt.

Das Blut in den EDTA-Röhrchen diente der Hämatokritbestimmung: Daraus wurde mit einer Mikrohämatokritröhre (heparinisiert, No. 562, Fa. Assistent) Blut entnommen, das Röhrchen mit Kitt verschlossen und anschließend mit einer Heraeus-Christ Microfuge 10 Minuten lang bei 10 000 U/min zentrifugiert.

Gewichtsbestimmung: Das Körpergewicht der Tiere wurde jeden Freitag nach dem Füttern zwischen 10 und 11 Uhr kontrolliert. Die Wägung wurde mit einer fahrbaren Kastenviehwaage durchgeführt, deren Meßskala auf 100 Gramm genau geeicht war.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen: Zur Feststellung von pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Veränderungen wurden jeweils am

15.6.1982	-	nach 4 Versuchswochen
13./14.7.1982	-	nach 8 Versuchswochen
4.8.1982	-	nach 11 Versuchswochen
3.9.1982	-	nach 16 Versuchswochen

Sektionen vorgenommen. Nach vier und acht Wochen Versuchsdauer wurden je zwei Tiere jeder Gruppe getötet, daneben wurde ein Kontrolltier beim ersten Termin seziert. Am 4.8.1982 erfolgte die Schlachtung der letzten beiden Tiere der 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe und je eines der beiden anderen Gruppen. Die verbleibenden drei Schafe kamen am 3.9.1982 nach 16 Wochen Goldhaferfütterung zur Sektion.

Die Tötung erfolgte durch Bolzenschuß und Entbluten.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung war das Augenmerk besonders auf Veränderungen der Valvula mitralis, der linken Herzvorkammer, des Endokard, des Aortenbogens, der thorakalen und abdominalen Aorta, der Arteria pulmonalis gerichtet. Zur histologischen Untersuchung wurden aus Lungen und Nieren Gewebeproben entnommen und ebenso wie die Aa. digitales, Beugeschnen der Extremitäten und Mesenterialarterien zunächst in 5 %iger Formalinlösung fixiert. Zur Untersuchung wur-

den die Schnitte anschließend mit Hämatoxylin-Eosin und nach der Methode von Kossa gefärbt.

Die Beurteilung der makroskopisch sichtbaren Verkalkungen wurde nach folgendem Schema vorgenommen:

----	negativ
(+)	zweifelhaft, sehr gering
+	gering
++	mittelgradig
+++	stark
++++	hochgradig, sehr stark
+ / ++	Zwischenstufe

Die histologischen Befunde hinsichtlich Verkalkungen wurden folgendermaßen beurteilt:

o	nicht untersucht
-	keine Verkalkungen
(+)	Spuren von Verkalkung
+	geringe Verkalkungen
++	erhebliche Verkalkung entlang von elastischen und kollagenen Fasern
+++	bänderartige und schollige hochgradige Verkalkungen

Statistische Auswertung: Bei den Ergebnissen der untersuchten Blutparameter sowie bei der Auswertung der Einzelwerte der Gewichtsentwicklung wurde das arithmetische Mittel durch algebraische Berechnung bestimmt. Als Maß für die Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert wurde die Variationsbreite (Spannweite) sowie die Standardabweichung als wichtigstes aller vor kommenden Streuungsmaße ermittelt (PFANZAGL, 1967).

ERGEBNISSE

Aufwuchs des Futters in Abhängigkeit vom Wetter sowie sein Trockensubstanzgehalt im Verlauf des Versuches

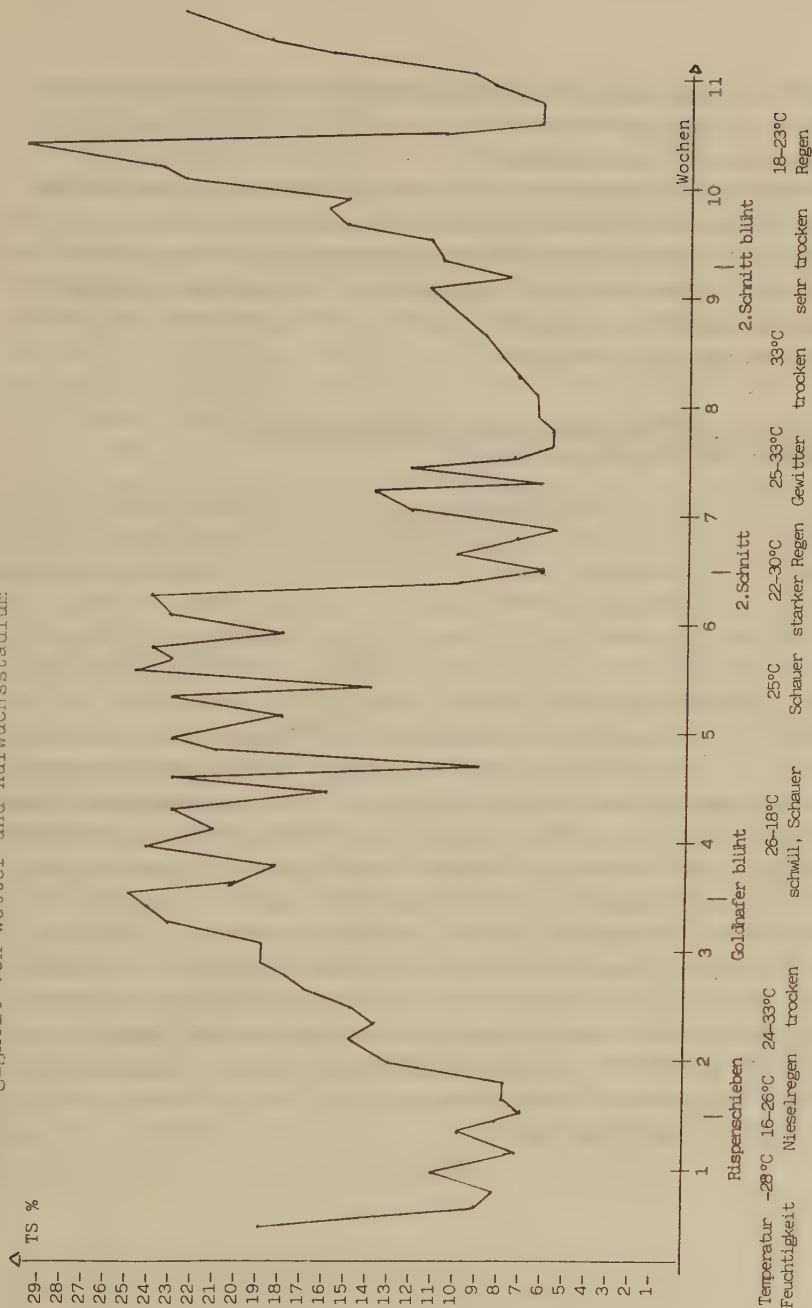
Nach einem kalten, trockenen Frühjahr konnte der Goldhafer auf dem Feld des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim am 17.5. erstmals geschnitten werden. Die einzelnen Pflanzen waren zu diesem Zeitpunkt ca. 30 cm hoch und das Blattwerk nur wenig entwickelt. Der Trockensubstanzgehalt des Futters betrug 19 % (siehe auch Abb. 1).

Am 19.5. setzte bei Temperaturen zwischen 16 und 26°C Nieselregen ein. Während dieses warmen feuchten Wetters begann der Goldhafer am 25.5., in der zweiten Woche, Rispen zu schieben. Der Trockensubstanzgehalt des Futters schwankte zwischen 7 und 11 %. In den anschließenden 12 Tagen regnete es nicht mehr, die Temperaturen stiegen auf 33°C, und damit nahm auch der Trockensubstanzanteil bis auf 25 % zu. Am 6.6., in der dritten Versuchswoche, begann der Goldhafer zu blühen.

Vom 6.6. bis zum 18.6., das heißt in der dritten bis fünften Woche, war das Wetter schwül, durchsetzt mit zum Teil sehr starken gewittrigen Schauern, die Temperaturen sanken auf Werte von 18 - 25°C. Dem inzwischen weit fortgeschrittenen Aufwuchsstadium der Futterpflanzen und damit hohen Rohfasergehalt einerseits und den starken Niederschlägen andererseits entsprechend schwankte der Trockensubstanzgehalt sehr stark zwischen 9 und 25 %. Die Pflanzen auf dem Feld waren jetzt ca. 1 m hoch und von gelbbrauner Farbe.

Am 25.6.82, siebte Woche, wurde der zweite Aufwuchs, der aus sehr jungem, blattreichem, ca. 15 cm hohem Pflanzengut bestand (Trockensubstanzgehalt 6 %), zum ersten Mal geschnitten. Die Temperaturen stiegen jetzt wieder auf 25 bis 30°C, die Luft war schwül, und es traten immer noch starke Regenfälle auf. Ab 3.7., in der siebten Woche, war das Wetter sonnig bei Temperaturen zwischen 25 und 33°C, und die Niederschläge reduzierten

Abb. 1: Trockensubstanzgehalt des Goldhäfers i.L. Verlaufs des Fütterungsversuches in Abhängigkeit von Wetter und Aufwuchsstadium:



sich auf ausgiebigen Tau: Der Trockensubstanzgehalt des Grünfutters stieg kontinuierlich an, von 5 % auf 12 %, und die Pflanzen wuchsen zusehends.

Mitte Juli blühte der zweite Aufwuchs. Ab 17.7. (neunte Woche) war bei gleichbleibend hohen Temperaturen morgens kein Tau mehr registrierbar, der Trockensubstanzgehalt des Futters stieg innerhalb einer Woche auf 29 % an; zum Versuchsende bewegte er sich bei niedrigeren Temperaturen und zeitweiligen Niederschlägen zwischen 7 % und 25 %.

Klinische Beobachtungen an den Versuchstieren während des Experiments

Am Anfang der dritten Versuchswoche trat bei allen Schafen eine Rhinitis und Konjunktivitis auf, die bei den Hammeln Nr. 1, 2, 8 und 14 mit Mattigkeit und leichter Temperaturerhöhung einherging. Diese letztgenannten Tiere wurden aus diesem Grund vier Tage lang mit einem Trimethoprim-Sulfonamid-Gemisch systemisch behandelt (5 ml Borgal^R subcutan pro Tier und Tag), woraufhin die Krankheitsanzeichen innerhalb kurzer Zeit zurückgingen.

Hammel Nr. 2 war bereits während der Vorversuchsperiode aufgefallen: er sonderte sich von Zeit zu Zeit von der Gruppe ab und stand einige Minuten lang mit gesenktem Kopf und pumpender Atmung. Im Gegensatz dazu stand sein sonstiges Verhalten: Das Tier schien innerhalb der Gruppe den höchsten Rang zu besitzen und drängte sich immer energisch in den Vordergrund.

Hammel Nr. 10 erkrankte am 8.6. an einer Stomatitis, die mit Temperaturerhöhung einherging. Er wurde infolgedessen für neun Tage in einer Extrabox neben seiner Gruppe untergebracht und in dieser Zeit mit Trimethoprim-Sulfonamid systemisch behandelt. Nach der Wiederherstellung wurde er wieder seiner Gruppe zugesellt. Trotz seiner Erkrankung war seine Futteraufnahme nicht wesentlich beeinträchtigt.

Die anfänglich stark ausgeprägte Lebhaftigkeit der Tiere nahm mit dem Versuchsverlauf deutlich ab:

Vollführten die Hammel zu Beginn des Experiments bei der Fütterung Sprünge und fochten energievoll spielerische Kämpfe aus, konnte ab der dritten Woche allgemein eine leichte Depression verzeichnet werden. Ab der siebten Woche beschränkten sich alle Aktivitäten der Tiere nur noch auf ruhiges Umhergehen.

Während der gesamten Versuchsperiode waren die Schafe aufmerksam. Das Futter wurde unter lautem Blöken erwartet, auch von den Tieren der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe, die ab der siebten Woche einen krassen Rückgang der Futteraufnahme aufwiesen. Sie gingen zuerst das Futter freudig an, wandten sich aber nach kurzer Zeit wieder ab. Das Allgemeinbefinden der Tiere war, bis auf die während der dritten Woche auftretende Erkrankung der oberen Luftwege und gelegentliche klimatisch bedingte Depressionen, nicht beeinträchtigt.

Die Futteraufnahme im Verlauf des Versuches

Der Goldhafer wurde von den Schafen gern gefressen, und auch das Wiesen gras schien den Tieren anfangs zu schmecken.

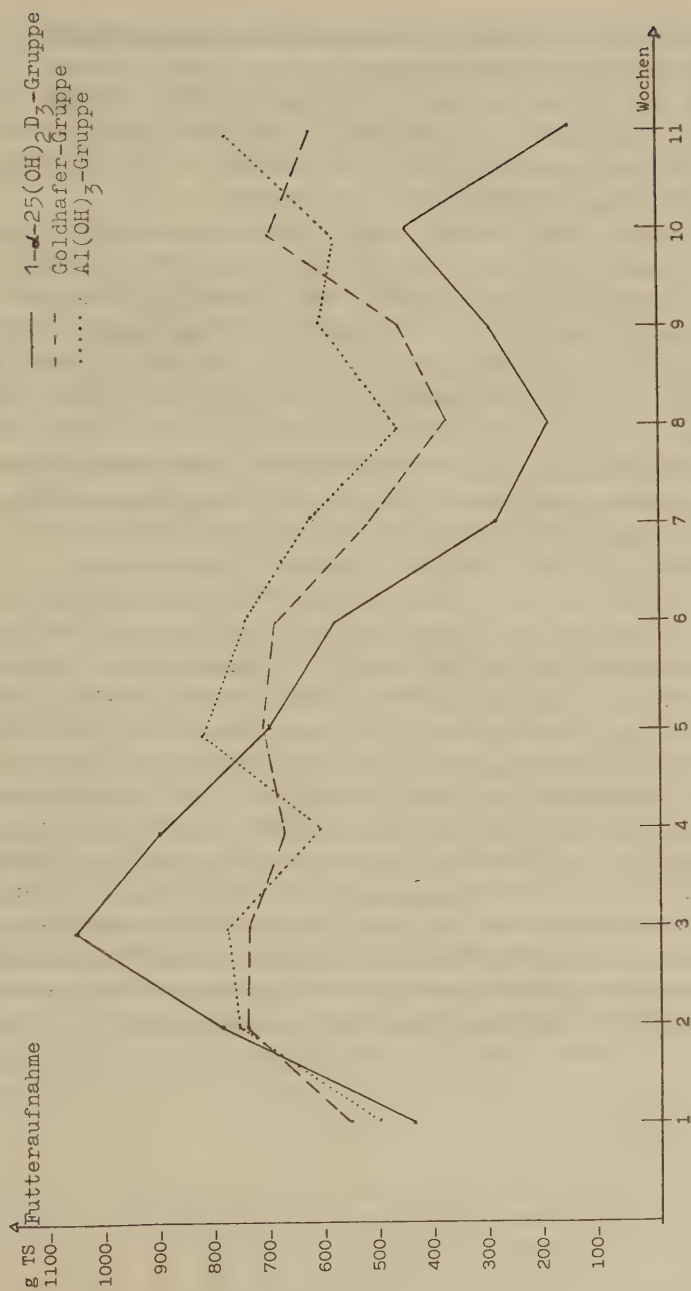
Die täglich gefressene Menge richtete sich hauptsächlich nach dem Trockensubstanzgehalt des Pflanzenmaterials. So betrug die durchschnittlich pro Tier und Tag aufgenommene Menge an Futtertrockensubstanz für die $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe $535 \pm 78,9$ g (das entspricht 13,2 g TS/kg KGW), $644 \pm 34,7$ g (13,8 g TS/kg KGW) für die Goldhafer-Gruppe und für die Aluminiumhydroxid-Gruppe $620 \pm 31,9$ g (15 g TS pro kg KGW). Vergleicht man die wöchentliche Trockensubstanzaufnahme (siehe Abb. 2), so zeigten die Werte der beiden mit Goldhafer gefütterten Gruppen den gleichen Trend: bis zur sechsten Woche lagen die Mengen zwischen ca. 600 g und 800 g TS pro Tier und Tag, sie reduzierten sich zur achten Woche auf 370 g bzw. 440 g TS, und stiegen zur elften Woche hin wieder auf die anfänglichen Werte an.

Tabelle 1: Die durch kontinuierliche tägliche Aufnahmen bedingte wöchentliche Steigerung der pro Kopf bzw. pro kg KGW verzehrten Futtermenge bzw. Menge an 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	16
1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe												
μ g 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ pro Tier	35	70	105	140	175	210	245	280	315	350	385	--
μ g 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ pro kg KGW	0,88	1,66	2,46	3,3	4,32	5,22	6,34	7,32	8,16	9,18	10,4	--
Goldhafer-Gruppe												
Goldhafer-TS g pro Tier	3.942	9.190	14.614	19.600	25.356	31.385	35.544	38.622	42.620	47.445	52.597	75.137*
Goldhafer-TS g pro kg KGW	83	185	308	417	539	653	804	841	939	1.045	1.168	1.655*
Al(OH) $_3$ -Gruppe												
Goldhafer-TS g pro Tier	3.757	9.042	14.326	19.057	23.817	28.976	32.099	35.099	38.401	43.238	47.715	69.415*
Goldhafer-TS g pro kg KGW	88	206	342	464	572	676	818	870	969	1.070	1.201	1.817*

*) Werte durch Extrapolation ermittelt

Abb. 2: Durchschnittliche tägliche Futtertrockensubstanzaufnahme pro Tier und Tag in den drei Versuchsgruppen



Die Tiere der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe steigerten ihre Futteraufnahme zur dritten Versuchswoche hin auf 1.060 g TS pro Tier und Tag. Zur achten Woche verringerte sich die Menge auf 193 g TS; von diesem Zeitpunkt an erhielt jedes Schaf dieser Gruppe pro Tag zusätzlich 100 g Haferschrot und ein wenig Heu, um den Erhaltungsbedarf der Tiere zu decken.

Bis zum ersten Sektionstermin nach vier Versuchswochen wurden von den Hammeln der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe insgesamt pro Kopf 140 μg $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aufgenommen, das entspricht einer Menge von 3,3 μg pro kg KGW auf den gesamten Zeitraum bezogen. Die Goldhafertiere hatten bis dahin insgesamt pro Kopf 19.600 g TS bzw. 417 g TS pro kg KGW gefressen, die Tiere der $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe pro Kopf 19.057 g TS und damit 464 g TS pro kg KGW. Nach acht Wochen betrug die bis zu diesem Zeitpunkt aufgenommene Menge an kalzinogener Substanz für die $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe pro kg KGW 7,32 μg , für die Goldhafergruppe bei insgesamt pro Kopf verzehrten 38.622 g TS 841 g TS pro kg KGW und für die $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Tiere bei einer Gesamtaufnahme von 35.099 g TS 870 g TS pro kg KGW. Nach elf Wochen lag die insgesamt pro Tier aufgenommene Menge von $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei 385 μg und diejenige pro kg KGW bei 10,4 μg , die Goldhafer-Tiere hatten pro Kopf insgesamt 52.597 g TS aufgenommen, was einer Menge von 1.168 g TS pro kg KGW entspricht, und die $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Tiere hatten insgesamt 47.715 g TS verzehrt und damit pro kg KGW 1.201 g TS aufgenommen. Da die Futtertrockensubstanzaufnahme von der 12. bis 16. Versuchswoche nicht bestimmt werden konnte, müssen die Endwerte der nach der 16. Versuchswoche getöteten Tiere durch Extrapolation ermittelt werden. Es ergab sich für das Goldhafer-Tier ein Gesamtwert von 75.137 g aufgenommener Goldhafer-Trockensubstanz und damit 1.655 g pro kg KGW und für das $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Schaf insgesamt 69.415 g TS und damit 1.817 g pro kg KGW.

Gewichtsentwicklung der Schafe im Verlauf des Versuches

1-d-25(OH)₂D₃-Gruppe: Das durchschnittliche Körpergewicht des Einzeltieres lag in der ersten Woche bei 39,4 kg, in den folgenden zwei Wochen nahmen die Tiere an Gewicht zu und erreichten durchschnittlich 42,5 kg. Von diesem Zeitpunkt an nahmen sie kontinuierlich ab und erreichten nach elf Wochen ein Durchschnittsendgewicht von $\bar{x} = 37$ kg.

Im einzelnen veränderte sich das Gewicht der Schafe bis zur Sektion wie folgt: Die Tiere mit der laufenden Nummer 1 und 2 nahmen innerhalb von vier Wochen 3,5 kg und 4,5 kg zu. Nr. 8 verlor innerhalb von acht Wochen 0,2 kg und Nr. 7, 13 und 14 nahmen während des Versuchszeitraumes zwischen 2 und 3,8 kg ab.

Goldhafer-Gruppe: Von der zweiten bis zur fünften Versuchswoche zeigte das Körpergewicht der Hammel im Durchschnitt einen leicht fallenden Trend von 49,5 auf 47 kg und sank von der sechsten Woche zum Versuchsende hin kontinuierlich ab, und zwar im Mittel von 48 kg auf 45 kg.

Innerhalb der ersten vier Versuchswochen nahm Schaf Nr. 3 0,1 kg zu, während Nr. 4 in dieser Zeit 0,4 kg abnahm.

Hammel Nr. 10 verlor innerhalb von acht Wochen Goldhaferfütterung nur 0,5 kg, Nr. 9 jedoch im selben Zeitabschnitt 4,4 kg. Nr. 15 nahm innerhalb von elf Wochen Versuchsdauer sogar 1 kg zu, während Tier Nr. 17 bis zur elften Woche bereits 4,2 kg abgenommen hatte. Seine Gewichtsentwicklung von der elften bis zur sechzehnten Woche konnte nicht verfolgt werden, es erschien jedoch bei der Sektion stark abgemagert.

Al(OH)₃-Gruppe: Hier verloren die Hammel bis zur vierten Versuchswoche im Durchschnitt 1,4 kg an Körpergewicht, nahmen innerhalb der folgenden zwei Wochen durchschnittlich 1,6 kg zu und verloren von der sechsten bis zur elften Woche 2,9 kg Körpergewicht.

Abb. 3: Durchschnittliche Gewichtsentwicklung der Versuchstiere während des Versuchszeitraumes

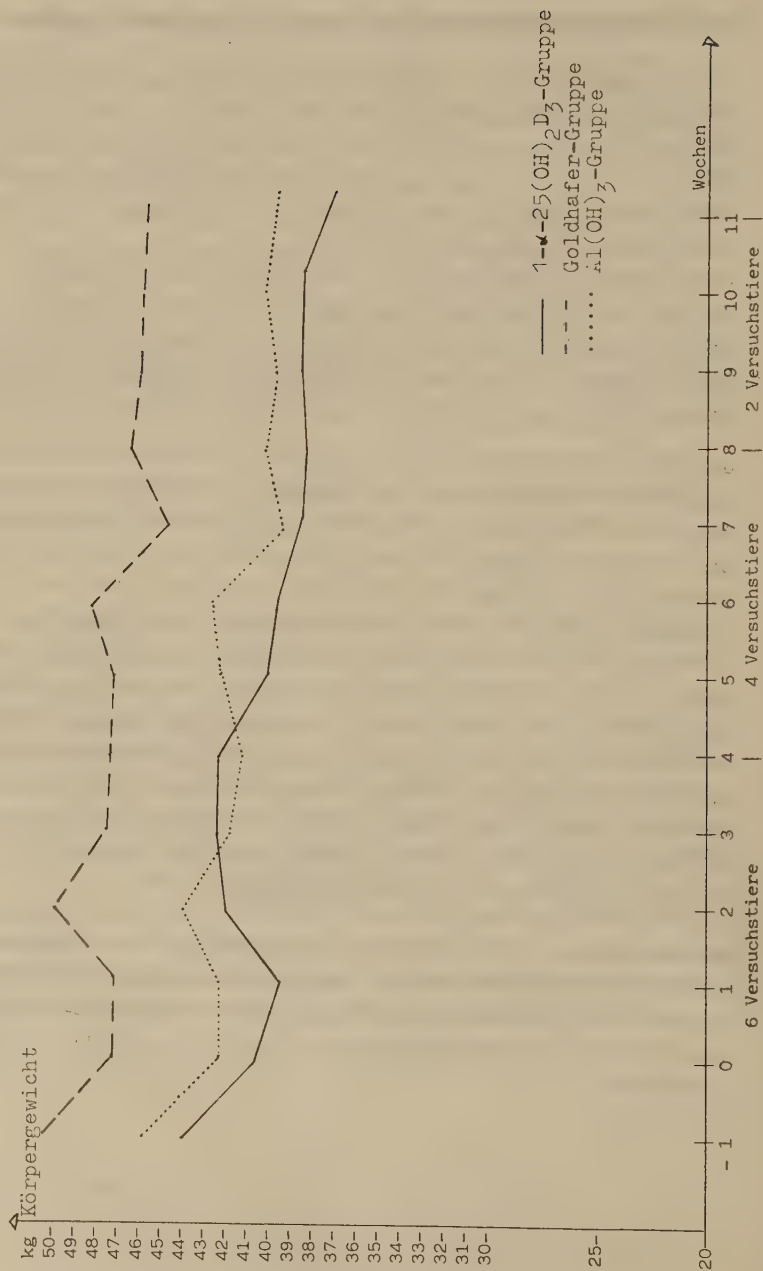


Tabelle 2: Gewichtsveränderungen pro Tier von Versuchsanfang bis -ende

Tier Nr.	Versuchs- wochen	Gramm Zu- oder Abnahme
1	4	+ 3.500
2	4	+ 4.500
7	8	- 3.800
8	8	- 200
13	11	- 2.800
14	11	- 1.800
3	4	+ 100
4	4	- 400
9	8	- 4.400
10	8	- 500
15	11	+ 1.000
17*)	16	- 4.200
5	4	+ 300
6	4	- 800
11	8	- 3.100
12	8	- 4.700
16	11	- 2.000
18*)	16	- 2.900

*) letzte Gewichtsbestimmung in der elften Woche

Eine bemerkenswerte Gewichtsentwicklung wies Hammel Nr. 16 auf: Er nahm zunächst geringfügig, dann bis zum Ende der sechsten Woche deutlich zu. In den folgenden acht Tagen verringerte sich sein Körpergewicht um 5 kg, danach nahm er wieder 1 kg zu.

Nr. 18 verlor innerhalb der zweiten bis vierten Woche 5,5 kg, vermehrte sein Gewicht in den folgenden zwei Wochen jedoch um 3,5 kg und verlor anschließend zur elften Woche hin erneut 2 kg an Körpergewicht - er hatte damit einen Gesamtverlust von 2,9 kg.

Hammel Nr. 5 nahm bis zur Sektion nach vier Versuchswochen 0,3 kg zu. Die Schafe Nr. 11 und 12 wiesen mit 4,7 und 3,1 kg innerhalb von acht Wochen die größten Gewichtseinbußen auf.

Ergebnisse der Blutuntersuchungen

1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter im Verlauf des Experimentes dieser Versuchsgruppe sind Tabelle 3 zu entnehmen; die graphischen Darstellungen der Mittelwerte dieser Blutparameter finden sich in den Abbildungen 4 bis 8.

Nach Beginn der 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gaben stieg der Blut-Kalziumspiegel im Mittel innerhalb von 14 Tagen um ca. 1 mg/dl an und erreichte in der vierten Versuchswoche mit 12,6 mg/dl einen Höhepunkt; in der achten Woche wurde mit 12,5 mg/dl die Obergrenze des Normalbereiches nochmals überschritten, zum Versuchsende sank die Kalziumkonzentration im Blutserum auf 11,2 mg/dl. Die Variationsbreite der Einzelwerte der Hammel lag zwischen 0,3 und 2,4 mg/dl. Starke Extremata traten nicht auf. Nach Versuchsbeginn war ein deutlicher Anstieg des anorganischen Phosphatgehaltes im Blutserum festzustellen. In der siebten Versuchswoche wurde ein Maximum bei $\bar{x}$ = 13,3 mg/dl erreicht, zur neunten Woche hin sanken die Werte auf 11,1 mg/dl. Sie stiegen anschließend steil auf 13,5 mg/dl an.

Die Einzelwerte der Tiere wiesen eine große Variationsbreite auf, nämlich von 2,1 bis 6,7 mg/dl. Einen Extremwert mit 15,1 mg/dl wies in der ersten Woche Hammel Nr. 8 auf. Auch die folgenden Analysen seiner Blutproben ergaben Werte im oberen Bereich der Varianzbreite und bildeten in der fünften bis siebten Versuchswoche deren oberen Grenzwert.

Die Blut-Magnesiumkonzentration sank vom Versuchsanfang zum Versuchsende von 2,2 mg/dl auf 1,6 mg/dl. Die Variationsbreite lag zwischen 0,1 und 0,5 mg/dl.

Die Blut-Magnesiumkonzentration von Tier Nr. 2 stellte ausnahmslos den jeweils höchsten Wert der untersuchten Blutproben der Tiere dieser Versuchsgruppe dar.

Die Serum-Magnesiumgehalte von Tier Nr. 7 bildeten von der zweiten bis zur sechsten Woche die niedrigsten Werte innerhalb der Gruppe, zeigten aber zur achten Woche hin einen deutlichen Anstieg um 0,25 mg/dl.

Die durchschnittliche Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum betrug während des Experiments $\bar{x} = 155 \text{ E/l} \pm 45 \text{ E/l}$. Die Konzentration im Blutserum fiel bis zur vierten Versuchswoche ab (auf 129 E/l), stieg bis zur siebten Woche auf 151 E/l und sank zur elften Woche hin auf 148 E/l ab.

Die Varianzbreite der Einzelwerte bewegte sich zwischen 11 und 158 E/l. Trotz dieser großen Schwankungsbreite erschien der Trend der Einzelwerte verhältnismäßig einheitlich: die Konzentrationen von Hammel Nr. 7 bildeten immer den unteren Grenzwert der Variationsbreite, so wie die von Hammel Nr. 2 bis zu seiner Schlachtung den oberen Grenzwert ergaben.

Der Hämatokrit sank von Versuchsbeginn an bis zur vierten Woche deutlich; er erreichte hier ein Minimum mit durchschnittlichen 29 %. Daran anschließend lag er in der fünften Woche mit $\bar{x} = 33,2 \%$ wieder deutlich höher und zeigte bis zum Versuchsende mit Schwankungen zwischen 31 und 34,5 % eine gleichbleibende Tendenz.

Als Ausnahme bei dem einheitlichen Verhalten des Hämatokrits aller Tiere der 1-4-25(OH)₂D₃-Gruppe ist Tier Nr. 13 zu erwähnen: Es wies extrem niedrige Erythrozytengehalte auf; sie lagen immer zwischen 29 und 32 % und bildeten damit immer den unteren Grenzwert der Variationsbreite der Gruppenwerte.

Goldhafer-Gruppe: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter dieser Versuchsgruppe sind Tabelle 4 zu entnehmen; die graphische Darstellung der Mittelwerte dieser Blutparameter ist in den Abbildungen 4 bis 8 aufgezeichnet. Der Blut-Kalziumgehalt bewegte sich im Verlauf des Versuches zwischen 10,9 und 12,4 mg/dl und überschritt die Obergrenze des Normalbereiches nur in der elften Woche mit dem Wert von $\bar{x} = 13,1$ mg/dl. Nach einem anfänglichen Anstieg bis zur zweiten Versuchswoche auf $\bar{x} = 11,9$ mg/dl fiel die Konzentration von Kalzium im Blut der Versuchstiere bis zur siebten Versuchswoche kontinuierlich auf $\bar{x} = 10,9$ mg/dl und stieg zum Versuchsende erneut deutlich an.

Den unteren Grenzwert der Variationsbreite bildete fast immer der Serum-Kalziumgehalt von Hammel Nr. 17; Hammel Nr. 15 fiel durch seine anfangs hohen und ab der siebten Woche deutlich ansteigenden Blut-Kalziumgehalte auf.

Nach Versuchsbeginn zeigte sich bis zur dritten Woche zunächst ein Absinken des durchschnittlichen Serum-Phosphorgehaltes um 1,9 mg/dl auf 6,5 mg/dl. Daran schloß sich ein bis zur siebten Woche geringgradiger (auf 8,1 mg/dl) und von da ab bis zur elften Woche ein steiler Anstieg auf 13,0 mg/dl an.

Die Variationsbreite von 1,4 - 4 mg/dl zeigte das weite Feld der Einzelwerte, bei denen nur bis zur vierten Woche ein einheitlich fallender Trend zu beobachten war. In den anschließenden drei Wochen war eine Variationsbreite der Werte von Tier Nr. 17 und Nr. 15 sowie Nr. 10 und Nr. 9 von bis zu 4 mg/dl zu verzeichnen, wobei die beiden letztgenannten Tiere die niedrigeren Serum-Phosphorgehalte aufwiesen.

Bei den Hammeln Nr. 10 und 9 war von der vierten zur achten Woche ein kontinuierlicher Anstieg der Werte, und zwar von 4,4 mg/dl auf 10,5 mg/dl zu verzeichnen. Dabei lag die Konzentration des anorganischen Phosphates im Blutserum des Schafes Nr. 10 ca. 1 mg/dl niedriger als die von Tier Nr. 9.

Bei Nr. 17 stieg der Phosphatgehalt im Zeitabschnitt von der dritten zur fünften Woche von 6,3 auf 9,4 mg/dl an, gefolgt von einem Abfall um ca. 1 mg/dl und einem anschließenden Anstieg, der in der neunten Woche mit 14,6 mg/dl gipfelte.

Nr. 15 hatte bis zur vierten Woche einen annähernd konstanten Serumphosphatgehalt (um 7 mg/dl) und zeigte bis zur siebten Woche eine geringgradige Konzentrationserhöhung und zur elften Woche einen starken Anstieg um ca. 5 mg/dl und endete mit einem Maximum von 13,4 mg/dl.

Der fortlaufend leicht fallende Verlauf der Blut-Magnesiumkonzentration wies große wöchentliche Schwankungen auf; die Konzentration sank zum Versuchsende hin unter die untere Grenze des Normalbereiches.

Die Variationsbreite der Einzelwerte betrug 0,17 - 0,5 mg/dl. Eine besonders hohe Standardabweichung vom Mittelwert wurde in der fünften Woche erreicht; hervorgerufen durch "niedrige" Serum-Magnesiumgehalte der Hammel Nr. 17 und Nr. 15 und "hohe" von Nr. 9 und besonders Nr. 10. Letztgenanntes Tier wies bei den nächsten drei Blutprobenentnahmen die höchsten Magnesiumkonzentrationen der Goldhafer-Gruppe auf. Schon vorher hielten sich seine Werte relativ konstant im oberen Variationsbereich der Einzelwerte auf. Einen deutlichen Abfall des Serum-Magnesiumgehaltes zeigte Hammel Nr. 15 von der dritten zur fünften Versuchswoche: Er fiel von 2,35 mg/dl auf 1,74 mg/dl.

Die Durchschnittswerte der alkalischen Phosphatase zeigten bis zur achten Woche einen fallenden Trend; die Aktivität der alkalischen Phosphatase sank in dieser Zeit um durchschnittlich 92 E/l. Von dort an bis zur elften Woche stieg der Wert von 111 E/l auf

196 E/1. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase von Hammel Nr. 10 bewegte sich ab der dritten Versuchswoche eindeutig über derjenigen der anderen Gruppenmitglieder.

Die wöchentlichen Durchschnittswerte des Hämatokrit der Goldhafer-Gruppe: In der vierten Woche wurde ein Tiefpunkt bei $\bar{x} = 30 \%$ erreicht, gefolgt von einem Maximum von $36,2 \%$ in der darauffolgenden Woche. Anschließend erfolgte ein fortlaufender Abfall der Hämatokritkonzentration mit einem Minimum in der zehnten Woche bei 29% .

Die Werte von Tier Nr. 17 bildeten von der sechsten Woche bis zum Versuchsende den unteren Grenzwert der Variationsbreite. Im Gegenstück dazu bildeten die Werte von Nr. 15 in dieser Zeit den oberen Grenzwert.

$Al(OH)_3$ -Gruppe: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter dieser Versuchsgruppe sind Tabelle 5 zu entnehmen; die graphische Darstellung der Mittelwerte dieser Blutparameter ist in den Abbildungen 4 bis 8 aufgezeichnet.

Bis zur dritten Versuchswoche zeigte sich ein Anstieg des durchschnittlichen Kalziumgehaltes im Serum der Versuchsschafe auf $12,2 \text{ mg/dl}$, dem ein kontinuierlicher Abfall bis zur siebten Woche auf $\bar{x} = 10,9 \text{ mg/dl}$ folgte. In der achten Woche zeigte sich ein absolutes Maximum mit $\bar{x} = 13,3 \text{ mg/dl}$ und direkt im Anschluß daran ein Tiefpunkt bei $10,7 \text{ mg/dl}$. Danach stieg der Kalziumgehalt des Blutes im Mittel wieder auf über 12 mg/dl . Die Variationsbreite der einzelnen Werte betrug $0,1 - 3,2 \text{ mg/dl}$.

Bis zur vierten Versuchswoche sank der durchschnittliche Gehalt an anorganischem Phosphat des Serums von $10,5 \text{ mg/dl}$ auf $4,8 \text{ mg/dl}$, nahm ab der sechsten Woche fortlaufend zu und erreichte in der zehnten Woche ein Maximum bei $\bar{x} = 11,0 \text{ mg/dl}$.

In der Zeit von der vierten zur achten Woche lag der Serumphosphorgehalt des Blutes von Tier Nr. 18 an der Gruppenspitze, deutlich abgesetzt von den anderen, mit bis zu $1,9 \text{ mg/dl}$ höheren

Werten. Er wurde in der neunten Woche von den anorganischen Phosphatgehalten des Serums von Hammel Nr. 16 abgelöst. Der mit Abstand tiefste Wert wurde in der fünften Woche von Hammel Nr. 11 erreicht; er betrug nur 3,6 mg/dl und bildete außerdem des öfteren den unteren Grenzwert der Variationsbreite der einzelnen Werte.

Die Variationsbreite der einzelnen Blut-Magnesiumgehalte wies eine Spanne von 0,09 - 0,63 mg/dl auf. Die Mittelwerte der Blut-Magnesiumwerte verhielten sich während des Versuches ähnlich denen der Goldhafer-Gruppe; sie sanken während des Versuchsverlaufes allmählich unter die untere physiologische Grenze.

Der Blut-Magnesiumgehalt von Hammel Nr. 12 befand sich immer im oberen Gruppendrittel und bildete in der dritten Woche ein absolutes Maximum von 2,64 mg/dl. Einen entsprechenden Hochpunkt erreichte in der achten Woche der Magnesiumgehalt im Serum von Schaf Nr. 11.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum der Al(OH)_3 -Gruppe sank bis zur fünften Versuchswoche von $\bar{x} = 208 \text{ E/l}$ auf $\bar{x} = 138 \text{ E/l}$. In der sechsten Woche lag sie bei 202 E/l und fiel zur neunten Woche auf 116 E/l ab. Der letzte, in der elften Woche gemessene Wert betrug $\bar{x} = 187 \text{ E/l}$. Die Standardabweichungen vom Mittelwert schwankten zwischen 2,8 und 91 E/l, das heißt, die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blut der einzelnen Tiere differierte stark.

Kraß herausragend zeichneten sich die Werte des Tieres Nr. 11 ab. Es wurden von ihm vier Spitzenwerte mit 352 E/l, 277 E/l, 327 E/l und nochmals 327 E/l verzeichnet.

Die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Blutserum fiel bei den Hammeln Nr. 18 und 6 zur vierten Woche um 195 E/l bzw. 74 E/l. Anschließend lagen die Werte von Hammel Nr. 18 in einem Bereich zwischen 141 und 94 E/l bis zur neunten Woche, zur elften Woche hin stiegen seine Werte erneut auf 227 E/l an.

Abb. 4: Mittelwerte der Serum-Kalziumkonzentrationen der drei Versuchsgruppen
im Verlauf des Experimentes

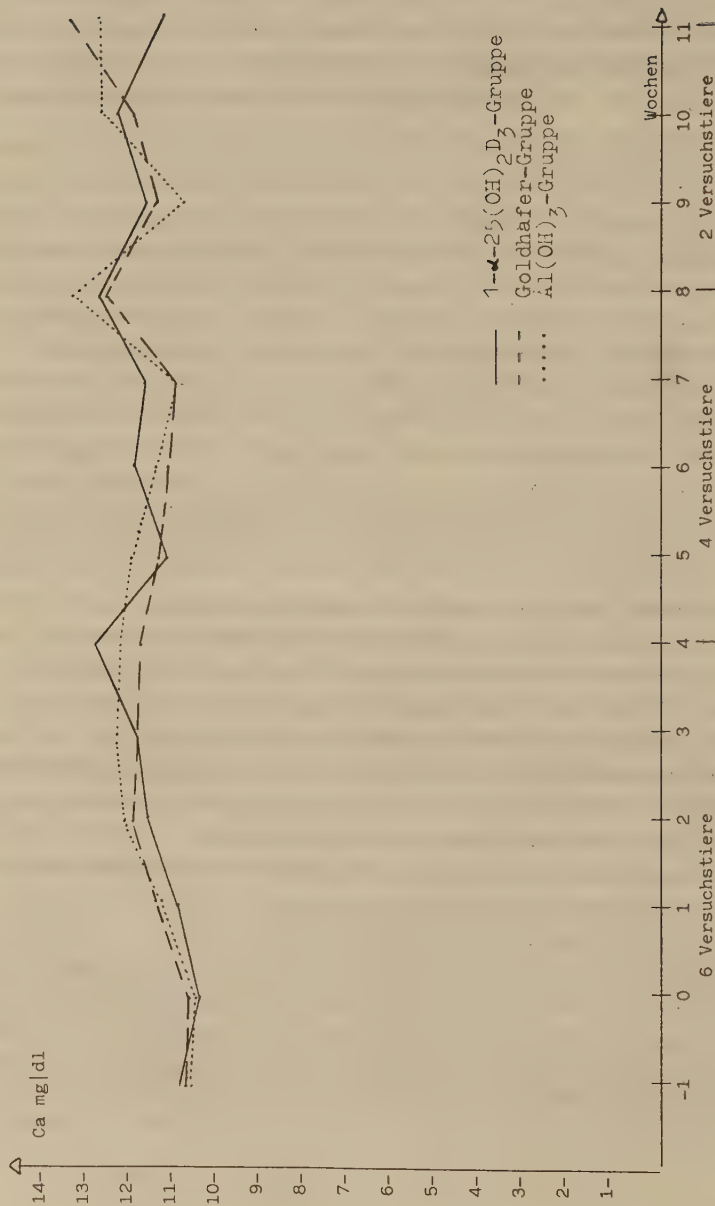


Abb. 5: Mittelwerte der Serum-Phosphorkonzentrationen der drei Versuchsgruppen im Verlauf des Experimentes

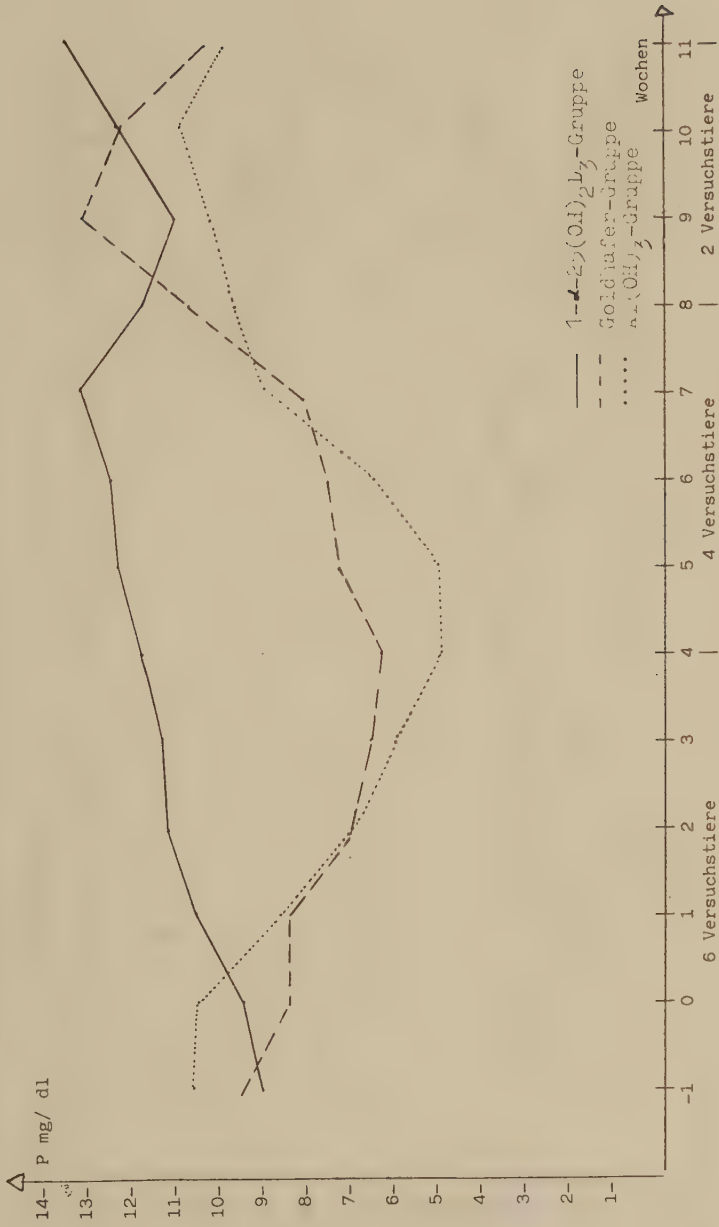


Abb. 6: Mittelwerte der Serum-Magnesiumkonzentrationen der drei Versuchsgruppen
im Verlauf des Experimentes

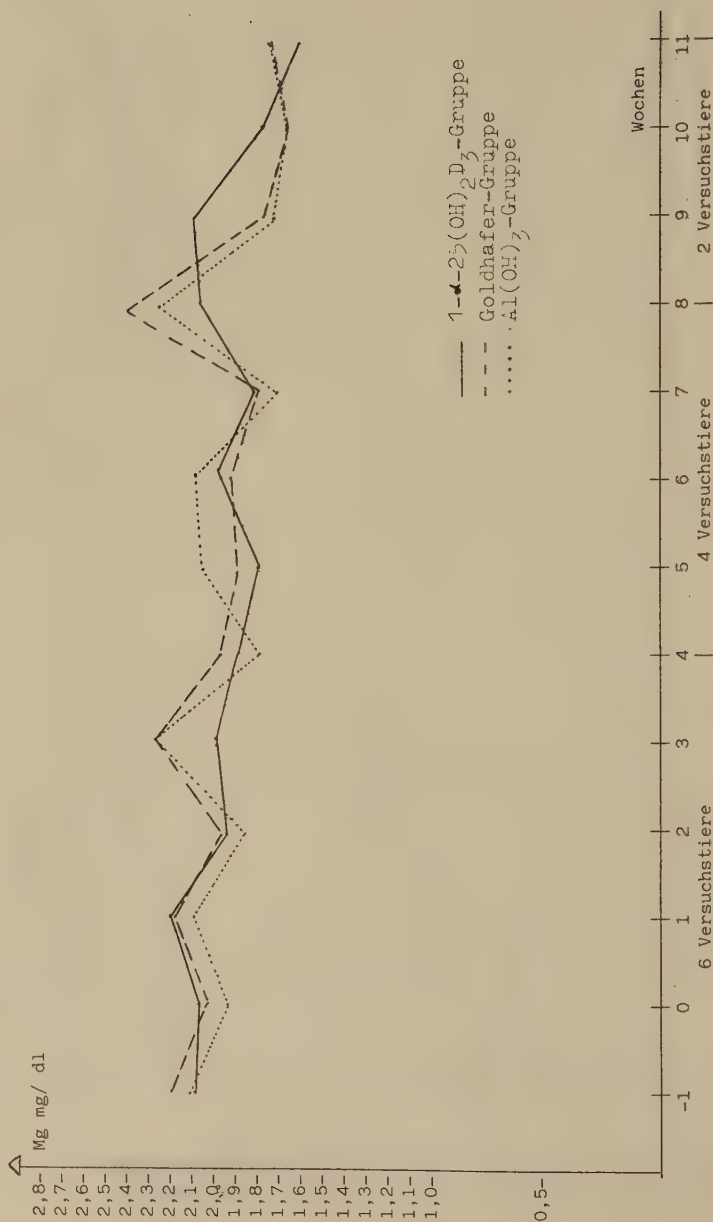


Abb. 7: Mittelwerte der Konzentration der alkalischen Phosphatase in Serum der drei Versuchsgruppen im Verlauf des Experimentes

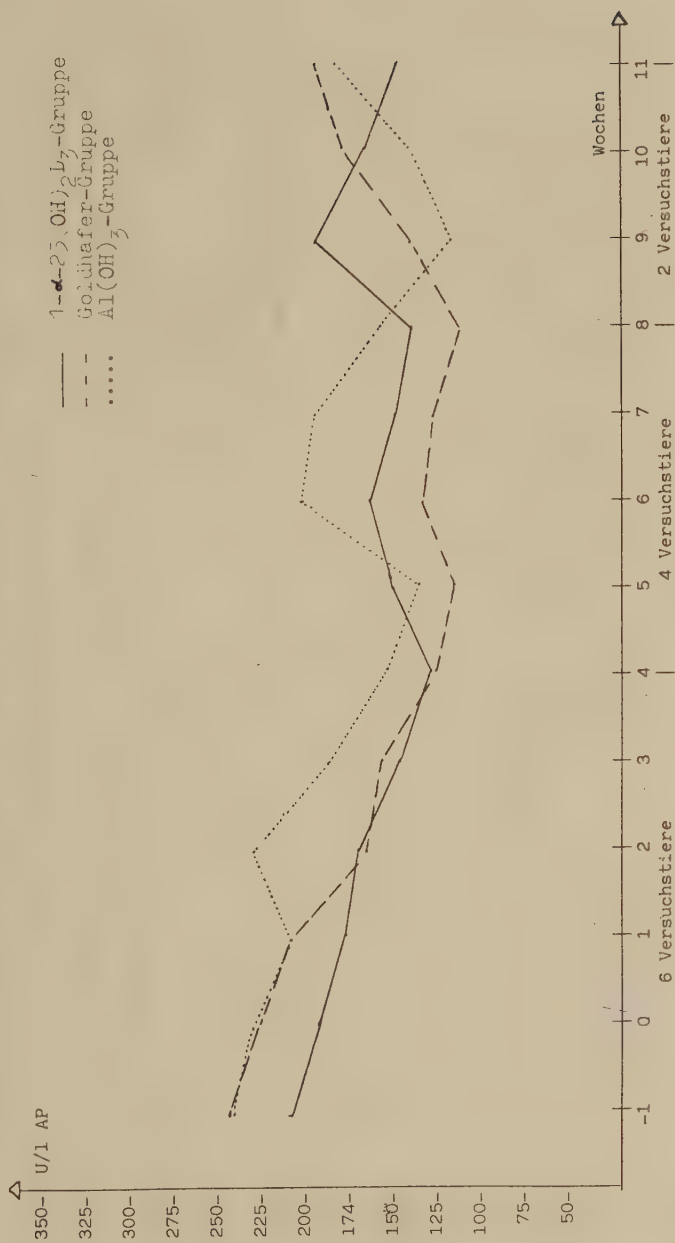


Abb.8: Mittelwerte des Hämatokrits der drei Versuchsgruppen
im Verlauf des Experimentes

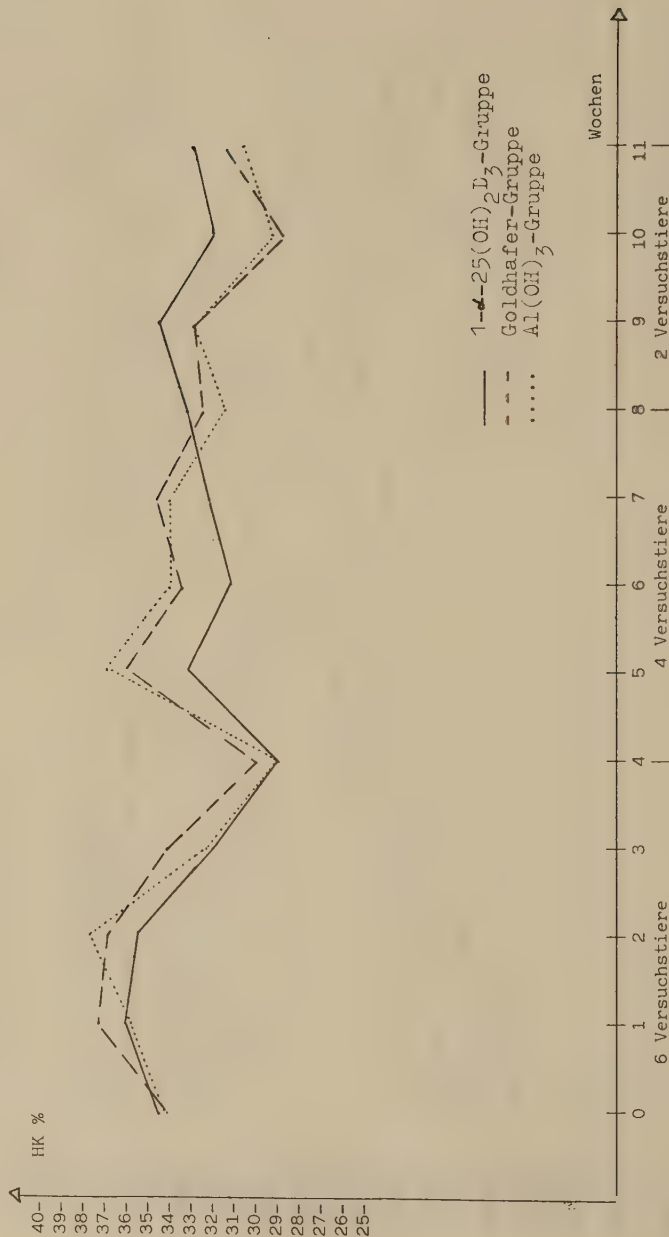


Tabelle 3: 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter im Verlauf des Experimentes

Ca mg/dl	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
P mg/dl	10,8	11,6	11,7	12,6	10,9	11,8	11,5	12,5	11,6	12,1	11,2
	0,87	0,48	0,37	0,52	0,58	0,60	0,80	0,05	0,05	0,05	1,06
Mg mg/dl	10,6	11,1	11,4	11,7	12,3	12,5	13,3	11,7	11,1	12,4	13,5
	1,17	1,22	1,42	1,38	1,07	0,86	1,61	1,14	1,69	1,69	2,31
AP E/l	2,2	1,92	1,98	1,88	1,79	1,94	1,8	2,05	2,07	1,75	1,6
	0,7	0,77	0,19	0,09	0,15	0,16	0,30	0,23	0,11	0,07	1,0
HK %	173	172	146	129	152	163	151	142	180	159	148
	45	61	55	54	44	65	53	50	4	8	10
	36	35,5	31,8	29	33,2	31,1	32,2	33	34,5	32	33
	4,1	3,1	1,6	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	3,5	1,4	1,4

Tabelle 4: Goldhafer-Gruppe: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter im Verlauf des Experimentes

	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
Ca mg/dl											
$\bar{x}$	11,4	11,9	11,7	11,6	11,3	11,2	10,9	12,4	11,3	11,9	13,1
s	1,01	0,50	0,54	0,58	0,84	0,56	0,71	0,66	0,5	1,13	0,42
P mg/dl											
$\bar{x}$	8,4	6,9	6,5	6,3	7,2	7,5	8,1	10,9	13,0	12,3	13,1
s	1,16	1,02	0,67	1,26	1,8	1,36	0,69	0,66	2,33	2,05	0,42
Mg mg/dl											
$\bar{x}$	2,19	1,94	2,25	1,96	1,88	1,9	1,78	2,37	1,74	1,65	1,7
s	0,08	0,13	0,08	0,07	0,71	1,15	0,03	1,33	0,14	0,07	0
AP E/l											
$\bar{x}$	208	169	158	128	119	135	126	113	137	176	196
s	40	42	35	22	15	17	39	25	25	32	44
HK %											
$\bar{x}$	37,3	36,8	34,5	30	36,2	33,5	34,5	32,5	33	29	31,5
s	1,5	1,04	2,3	0,89	1,7	1,29	2,1	0,5	0,8	1,4	3,5

Tabelle 5: Al(OH)₃-Gruppe: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blutparameter
im Verlauf des Experimentes

Ca mg/dl	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
	11,3	12,1	12,2	12,1	11,8	11,4	10,1	13,3	10,7	12,5	12,6
	1,07	0,18	0,55	0,89	0,46	0,31	0,42	0,5	0,1	0,1	1,27
P mg/dl	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
	8,6	6,9	5,9	4,8	4,9	6,5	8,9	8,7	10,3	11,0	10
	1,88	0,96	0,7	0,74	1,73	0,67	0,95	1,02	1,62	0,78	0
Mg mg/dl	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
	2,08	1,85	2,25	1,73	2,02	2,06	1,09	2,22	1,7	1,65	1,7
	0,18	0,07	0,22	0,16	0,1	0,05	0,03	0,33	0,18	0,07	0
AP E/l	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
	208	229	185	152	133	202	196	157	116	146	187
	56	84	50	76	40	87	91	54	31	2,8	56
HK %	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
	35,8	37,5	32,1	29	36,7	34	34	31,5	33	29,5	30,5
	2,9	1,8	5,1	0,6	1,2	1,4	1,4	2,2	1,4	3,5	6,3

Konform mit dem Verlauf der Hämatokritwerte der anderen Gruppen zeigte sich auch in der Al(OH)_3 -Gruppe ein deutliches Absinken der Einzel-Werte im Verlauf des Versuches, die ihr Minimum bei durchschnittlichen 29 % in der vierten Versuchswoche erreichten. In der folgenden Woche betrug der durchschnittliche Wert wieder 36,7 % und sank von da an bis zur elften Woche deutlich ab; in der zehnten Woche wurden nur noch durchschnittlich 29,5 % erreicht. In der dritten Woche wies die Erythrozytenkonzentration des Blutes von Hammel Nr. 18 ein absolutes Minimum mit nur 22 % auf, zwei Wochen darauf erreichte sie wieder 38 % und bestimmte von da an den oberen Grenzwert der Variationsbreite. Tier Nr. 16 zeigte bis zur achten Woche einen sinkenden Erythrozytenanteil; in der neunten Woche lag seine Konzentration bei 34 % und sank erneut zum Versuchsende hin kontinuierlich auf 26 % ab. Von der fünften bis zur achten Woche bildeten die Werte von Hammel Nr. 12 den unteren Grenzwert mit 35 - 30 %.

Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen auf Vorliegen von Gewebeverkalkungen hin sind aus Tabelle 6 ersichtlich.

1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe: Nach vier Wochen Versuchsdauer bestanden bei Hammel Nr. 1 nur geringgradige makroskopisch feststellbare Verkalkungsherde in den Nieren, während Tier Nr. 2 hochgradige Verkalkungen des kardiovaskulären Systems aufwies, die Nieren waren dagegen nur geringgradig betroffen.

Ab acht Wochen Versuchszeitraum wiesen die Schafe hochgradige makroskopisch erkennbare Gefäßverkalkungen auf. Im Vordergrund standen immer Aortenbogen sowie abdominale und thorakale Aorta, während das Herz und die Art.pulmonalis in der Regel nicht so starke Mineralisationen aufwiesen.

Tabelle 6: rathnologisch-anatomisch-histologische Weichgewebsverfärbungen der Schale der drei Versuchsgruppen

VERKALKUNGSGRAD

MAKROSKOPISCH

MIKROSKOPISCH

Tier Nr.	Gruppe	Versuchsdauer in Wochen	Argus sortae	A. thoracalis	A. abdominalis	A. pulmonalis	V. mitralis	Myocard	Atr. sinistrum	Nierenindegeneration	Nierenintertubul	Mark-tubul	A. mesenter.	A. digitalis	Beuge-sehnen	Lunge	A. abdominalis
1	1-25(OH) ₂ D ₃	4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	+	----	----	----	----
2	5 µg /Tier/Tag	4	++++	++++	+++	++	+	+	----	+/+	++	+	+	----	----	----	----
7		8	+++	+++	+++	+	+	----	----	++	+/+	++	++	----	----	----	o
8	Wiesengras	8	+++	+++	+++	+	+	(+)	+	++	++	++	++	(+)	----	----	+
13	ad libitum	11	++++	+++	+++	++	+	+	----	++	++	++	++	++	----	----	o
14		11	++++	+++	+++	++	+	+	----	++	++	++	++	++	----	----	o
3		4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
4		4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	o	o	o	----
9	Goldhafer	8	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o
10	ad libitum	8	++	++	+++	++	+	+	+	----	----	+	+	----	----	----	o
15		11	++	+	++	++	+	+	----	+	+	+	+	+	----	----	o
17		16	++++	+++	+++	++	+	+	----	+++	++	++	++	+	----	----	o
5	7,5 g Al(OH) ₃ /Tier/Tag	4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	+	----	o	o	o	o
6		4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	(+)	----	o	o	o	o
11		8	(+)	----	+/+	----	----	----	----	----	----	+	+	----	----	----	o
12	Goldhafer	8	----	----	+	+	----	----	----	----	----	+	(+)	----	----	----	o
16	ad libitum	11	+++	+++	++	+	+	+	----	++	++	++	++	+	----	----	o
18		16	+++	+++	+++	++	+	+	----	++	++	+	++	+	----	----	o
19	Kontrolle	4	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	o
20	Kontrolle	16	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	o

Zeichenerklärung:

makroskopisch sichtbare Veränderungen
 negativ
 zweifelhaft, sehr gering
 gering
 mittelgradig
 stark
 hochgradig, sehr stark
 Zwischenstufe

mikroskopische Veränderungen

o nicht untersucht
 - keine Verkalkungen
 (+) Spuren von Verkalkungen
 ++ erhebliche Verkalkung entlang von elastischen und kollagenen Fasern
 +++ faserartige und schollige hochgradige Verkalkungen

Tabelle 7: aufgenommener kalzinogener Stoff pro kg Körpergewicht (1-4-25(OH)₂D₃ bzw. Goldhafer-trockensubstanz) der einzelnen Versuchstiere und die jeweiligen pathologisch-anatomischen Veränderungen

VERKALKUNGSGRAD
MAKROSKOPISCH
MIKROSKOPISCH

Tier Nr.	Gruppe	Versuchs- wochen	kalz. Faktor pro kg/kgW	Arcus aortae	A. thoracalis	A. abdominalis	A. pulmonalis	V. mitralis	Myocard	Atr. sinistrum	Nierenin- denarter.	Nierenin- dentubul.	Mark- tubul.	A. mesenter.	A. digitalis	Beuge- sehnen	Lunge	A. abdominalis
1	1-4-25(OH) ₂ D ₃	4	3,3 g	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	5 µg /Tier/ Tag	4	3,3 µg	+++	+++	+++	++	+	---	---	+/+	+/+	+	+	---	---	---	---
7		8	7,32 µg	+++	+++	+++	+	+	---	---	+++	+++	+++	+++	(+)	---	---	o
8	Wiesengras	8	7,32 µg	+++	+++	+++	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	---	---	o
13	ad libitum	11	10,4 µg	++++	+++	++	+++	+	+	---	+++	+++	+++	+++	+	---	---	o
14		11	10,4 µg	++++	+++	+++	++	+	+	---	+++	+++	+++	+++	+	---	---	o
3		4	417 g	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4		4	417 g	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9	Goldhafer	8	841 g	+++	+++	+++	++	+	+	---	+	+++	+	++	---	---	---	o
10	ad libitum	8	841 g	++	++	+++	+	+	+	---	---	---	---	+	---	---	---	o
15		11	1,168 g	++	+	++	++	+	---	---	+	---	+	+	+	---	---	o
17		16	1,655 g	++++	+++	+++	++	+	---	---	+++	+	+++	+++	---	---	---	o
5	7,5g Al(OH) ₃ / Tier/Tag.	4	464 g	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	o
6		4	464 g	---	---	---	---	---	---	---	---	---	(+)	---	---	---	---	o
11		8	870 g	(+)	---	+/+	---	---	---	---	---	---	+	+	---	---	---	o
12	Goldhafer	8	870 g	---	---	++	---	---	---	---	---	---	+	(+)	---	---	---	o
16	ad libitum	11	1,201 g	+++	+++	++	+	+	---	---	++	+++	+++	+++	---	---	---	o
18		16	1,817 g	+++	+++	+++	++	+	---	---	++	+++	+++	+++	---	---	---	o

*) Werte wurden durch Extrapolation ermittelt

Zeichenerklärung:

makroskopisch sichtbare Veränderungen	mikroskopische Veränderungen
negativ	nicht untersucht
zweifelhaft, sehr gering	keine Verkalkungen
gering	Spuren von Verkalkungen
mittelgradig	erhebliche Verkalkung entlang von elastischen und kollagenen Fasern
stark	bänderartige und schollige hochgradige Verkalkungen
hochgradig, sehr stark	
Zwischenstufe	
+/++	

Die histologischen Veränderungen in der Niere ab der achten Versuchswoche sind als erheblich bis hochgradig zu bezeichnen, das gleiche gilt auch für die Mesenterialarterie. Die Lungen und Beugesehnen waren in keinem Fall betroffen, die Digitalarterien in zwei Fällen.

Goldhafer-Gruppe: Nach vier Wochen Versuchsdauer waren keinerlei Veränderungen zu registrieren, während nach achtwöchiger Goldhaferfütterung die untersuchten Organe von Schaf Nr. 9 hochgradig verändert erschienen und Nr. 10 bei gleicher Lokalisation der Mineralisationen mittelgradig zu bezeichnende Kalkinkrustationen aufwies. Histologisch fanden sich in den Nierenrindentubuli keine Verkalkungen; ansonsten waren die Nierenrindenarterien und -marktubuli sowie die Mesenterialarterie betroffen.

Ähnlich wie bei Schaf Nr. 10 war bei Nr. 15, das nach elf Wochen getötet wurde, der Umfang der Verkalkungen nur als mittelgradig zu bezeichnen. Histologisch lagen geringe Verkalkungen in der Nierenrinde und den -marktubuli, der Mesenterialarterie und der Art.digitalis vor.

Die Veränderungen von Hammel Nr. 17, der nach 16 Wochen Goldhaferfütterung untersucht wurde, entsprachen denen des Tieres Nr. 9.

$\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe: Die Tiere Nr. 5 und 6 wiesen nach vier Versuchswochen keine makroskopisch erkennbaren, aber geringe mikroskopisch festzustellende Verkalkungen der Nierenmarktubuli auf.

Schaf Nr. 11 und 12 wurden nach acht Wochen untersucht. Sie zeigten geringe bis mittelgradige grobsinnlich wahrnehmbare Mineralisationen der abdominalen Aorta sowie beginnende Veränderungen des Aortenbogens.

Bei der feingeweblichen Untersuchung erwiesen sich Nierenmarktubuli und Mesenterialarterie ebenfalls geringgradig betroffen. Nach elf Versuchswochen zeigte Tier Nr. 16 makroskopisch einen starken Verkalkungsgrad des kardiovaskulären Systems, und mikroskopisch fanden sich in der Niere und der Mesenterialarterie erhebliche bis hochgradige Veränderungen.

Hammel Nr. 18 wurde nach 16 Wochen getötet. Er wies bei der makroskopischen Untersuchung hochgradige Verkalkungen auf, während mikroskopisch nur in den Nierenmarktubuli und der Mesenterialarterie Veränderungen feststellbar waren.

Kontrolltiere: Die Kontrolltiere Nr. 19 und 20 waren frei von makroskopischen Verkalkungen, Nr. 19 wies jedoch mikroskopisch feststellbare Kalkherde in den Nierenpapillen auf.

Pathologisch-anatomische Nebenergebnisse

Als Nebenergebnisse sind eine interstitielle Nephritis bei Tier Nr. 2 und bei den Hammeln Nr. 16, 6 und 8 ein Lungenadenomatose zu registrieren.

DISKUSSION

VERGLEICH DER KALZINOTISCHEN VERÄNDERUNGEN IN DER 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -GRUPPE MIT DENEN IN DER GOLDHAFER-GRUPPE

Bei beiden Versuchsgruppen lagen nach vierwöchiger Versuchsdauer noch keine (Ausnahme Tier Nr. 2), nach acht Wochen dagegen hochgradige makroskopisch erkennbare Veränderungen vor, die auch bei weiterem Einwirken des kalzinogenen Wirkstoffes nicht merklich zunahmen.

Das pathologisch-anatomische Bild zeigte, daß bei beiden Gruppen der Schwerpunkt der Verkalkungen im Aortenbogen der thorakalen und abdominalen Aorta lag, während die Art.pulmonalis, die Valvula mitralis und das Myocard geringer befallen waren. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich die Mesenterialarterie immer mitbetroffen, gefolgt von den Nierenmarktubuli und den Nierenrindenarterien und -tubuli. In Lunge und Beuge-sehnen konnten bei keinem Tier Mineralisationen nachgewiesen werden, die Digitalarterien waren nur bei drei Schafen befallen. Diese Verteilung der pathologischen Befunde deckte sich im großen Ganzen mit derjenigen, die in vorhergehenden Versuchen mit Goldhaferfütterung bei Schafen beobachtet wurde. Die bei den Schafen der 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe nach vier Wochen Versuchsdauer zu beobachtenden geringgradigen Verkalkungen der Mark-tubuli, die auch bei den zum gleichen Zeitpunkt untersuchten Al(OH) $_3$ -Tieren nachgewiesen wurden, lassen vermuten, daß die Weichgewebemineralisationen entweder in der Niere beginnen oder an dieser Stelle unspezifischen Charakter haben. In früheren Untersuchungen bei Vitamin-D-Vergiftung und Goldhaferkalzinose standen die kardiovaskulären Verkalkungen immer im Vordergrund. Auch bei der Beschreibung der Frühstadien einer Vitamin-D-induzierten Verkalkung bei der Ratte konnten erste Kalkeinlagerungen in der Niere erst zwei Tage nach denen im Herzmuskel und der Aorta festgestellt werden (REGAL, 1982).

Die Verkalkung der Digitalarterien, die in drei Fällen bei hochgradig betroffenen Schafen auftrat, entspricht früheren Beobachtungen, wonach Mineraleinlagerung in den Zehenarterien nur in fortgeschrittenen Stadien der Kalzinose zu beobachten ist (MARX, 1977).

Die Bewegungslust der Schafe reduzierte sich deutlich sichtbar ab der siebten Versuchswoche, wobei die Tiere der 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe besonders betroffen waren. Letztere zeigten auch in dieser Zeit einen krassen Rückgang der Futteraufnahme. Dieses Verhalten ist durch die innerhalb dieser Zeit sich entwickelnden Verkalkungen erklärbar.

Da die Beugesehnen in keinem Fall verkalkt waren, scheint die Bewegungsunlust nicht auf mineralisationsbedingte Veränderungen des Bewegungsapparates zu beruhen, sondern mit den allgemeinen Auswirkungen der Vitamin-D-Vergiftung, vielleicht auch mit dem direkten Angriff von 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ auf die resorbierenden Chondrozyten, Osteozyten und Osteoblasten des Knochens zusammenzuhängen (CHINEMENE et al., 1976; HASCHEK et al., 1978). Einen weiteren Hinweis auf diesbezügliche Knochenveränderungen liefert auch der deutliche Abfall der Hämatokritwerte.

Wie vorher berichtet, scheinen die Verkalkungen in der 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -Gruppe wie die in der Goldhafer-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt aufzutreten. Dabei ist zu bemerken, daß bei den Goldhafer-Schafen Nr. 10 und Nr. 15 nach acht bzw. elf Wochen Versuchsdauer - bei gleicher Lokalisation der Mineralisationen in den Weichgeweben wie bei den Vergleichstieren - der Schweregrad der Verkalkungen deutlich niedriger zu beurteilen war. Die Gewichtsentwicklung dieser Tiere war als positiv zu bezeichnen und hob sich deutlich von der der Vergleichstiere ab: Schaf Nr. 15 nahm während des Versuches 1 kg zu, Nr. 10 verlor nur 500 g des Körpergewichtes. Eine verminderte Goldhaferaufnahme als Ursache der geringeren Verkalkungen erscheint damit als unwahrscheinlich.

Der Verlauf der untersuchten Blutparameter entsprach bei Nr. 15 denen der hochgradig betroffenen Hammel, während Nr. 10 ab der vierten Woche den niedrigsten Serumphosphatwert der Gruppe aufwies und die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum (mit großen Schwankungen) hoch war.

Die geringeren Verkalkungen müssen also mit einer individuellen Variation der Anfälligkeit erklärt werden, wie sie bereits oft in vorhergehenden Untersuchungen über pflanzeninduzierte Kalzinose und Vitamin-D-Intoxikation beschrieben worden sind (LINDT, 1968; MEYER et al., 1970; PLANK et al., 1976; WOLF, 1976; LIBISELLER et al., 1978; SIMON et al., 1978).

Die Ursache dieser individuellen Reaktionslage konnte bis heute nicht geklärt werden.

Die Ergebnisse der wöchentlichen Untersuchungen der Blutparameter wiesen im Vergleich mit den in der Vorperiode ermittelten Werten folgende Unterschiede auf:

Die Serum-Kalziumspiegel der Schafe beider Gruppen überschritten die obere physiologische Grenze von 12,6 mg/dl (HIEPE, 1970) nicht. (Die in der Vorversuchsperiode erstellten Ausgangswerte schwankten zwischen 9,4 und 11,4 mg/dl und rangierten damit in der von diesem Autor angegebenen physiologischen Spannweite; infolgedessen wurden seine Angaben der physiologischen Bereiche der Blutparameter dieser Arbeit zu Grunde gelegt.)

Die Blut-Kalziumkonzentrationen lagen nach einem anfänglichen Anstieg um ca. 1 mg/dl durchschnittlich bei 11,6 mg/dl bzw.

11,7 mg/dl und zeigten keine Tendenz, auf den Ausgangsgehalt zurückzufallen. Die Erhöhung des Serum-Kalziumgehaltes wurde bei D-Hypervitaminose sowie bei pflanzeninduzierter Kalzinose wiederholt beschrieben (CAPEN et al., 1966; DIRKSEN, 1969; WALLING und KIMBERG, 1975; HASCHEK et al., 1976; SIMESSEN et al., 1978; LITTLEDIKE und HORST, 1982).

Oggleich der Serum-Phosphatgehalt in der Vorperiode schon aussergewöhnlich hoch lag, stieg er nach der Verabreichung von $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kontinuierlich an. In der siebten Woche erreichte der Durchschnittswert das Maximum in Höhe von 13,5 mg/dl. Er lag mit dem Gesamtdurchschnittswert von 11,8 mg/dl deutlich über der oberen physiologischen Grenze. Der Serum-Phosphatgehalt der mit Goldhafer gefütterten Schafe fiel während der ersten vier Wochen um 1,8 mg/dl ab, stieg dann aber ab der siebten Woche auf 12,9 mg/dl an.

Der Anstieg des Serumphosphates bei den Schafen der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe entsprach den Ergebnissen von Experimenten anderer Autoren mit Vitamin D_3 und seinen Metaboliten, bei denen eine anhaltende Hyperphosphatämie zwischen 20 und 100 % des Ausgangswertes beschrieben wurde, die zwischen dem zweiten und zehnten Tag nach der ersten Applikation des Präparates eintrat (CAPEN et al., 1966; SEEKLES und HENDRIKS, 1966; SIMESEN et al., 1978; LITTLEDIKE und HORST, 1982).

Ein Zusammenhang zwischen der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Dosis und der Höhe der Phosphatkonzentration im Blutserum scheint nicht zu bestehen (KIRUI et al., 1981).

Die Serum-Phosphatkonzentration der Hammel der Goldhafer-Gruppe erreichte die obere physiologische Grenze erst in der fünften Woche, das aus unbekannten Gründen unphysiologisch erhöhte Ausgangsniveau der Vorversuchsperiode erst in der siebten Woche und in der neunten Woche das Niveau der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe. Ausgehend von der Feststellung, daß man in der Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels frühzeitig eine kalzinogene Wirkung von frischem Goldhafer erkennen kann (WOLF und DIRKSEN, 1976), müßte der Gehalt der kalzinogenen Substanz in dem verfütterten Trisetum flavescens bis zur vierten Woche relativ gering gewesen sein, im zweiten Schnitt jedoch eine hohe Konzentration aufgewiesen haben.

Der zweite Schnitt bestand aus sehr jungem, blattreichem Material, das, wie nachgewiesen wurde (WOLF und DIRKSEN, 1976), mehr kalzinogene Substanz enthält als ältere, verholzte Pflan-

zen. Hinzu kommt, daß der erste Schnitt von Anfang an aus blattarmen, halmreichen Pflanzen bestand und bereits nach drei Versuchswochen blühte und damit ärmer an Wirkstoff war als der junge, zweite Schnitt.

Gegen ein vollständiges Fehlen der kalzinogenen Substanz im ersten Schnitt des Goldhafers sprechen die bereits nach drei Wochen erstmals bemerkte Bewegungsverminderung ebenso wie die Tatsache, daß auch zwei Tiere der $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe nach vier Wochen bereits geringgradige Mineralisationen der Tubuli des Nierenmarks aufwiesen; daneben deuteten - bis auf den Serum-Phosphatwert - alle weiteren untersuchten Parameter auf eine Veränderung im Sinne einer Kalzinose hin.

Da die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Tiere beider Gruppen gleich waren, liegt es nahe, daß die Dosis des kalzinogenen Faktors ebenfalls gleich war. Wenn im ersten Schnitt nur sehr wenig Wirkstoff enthalten war, müßte im Pflanzenmaterial des zweiten Schnittes dementsprechend sehr viel enthalten gewesen sein. Der deutliche Abfall des Serum-Phosphatgehaltes der Goldhafer-Tiere bis zur zweiten Versuchswoche kann mit dem ausgesprochen hohen Ausgangswert in Zusammenhang gebracht werden sowie als Auswirkung der Futterumstellung von Heu auf Grünfutter und der damit verbundenen Umstellung des Mineralstoffgehaltes gedeutet werden.

Der Serum-Magnesiumgehalt aller Versuchsschafe zeigte bei erheblichen wöchentlichen Schwankungen eine einheitlich fallende Tendenz und lag nach elf Wochen deutlich unterhalb der physiologischen Grenze von 2,0 mg/dl. Ein niedriger Serum-Magnesiumgehalt fand schon bei der MilCHFieberprophylaxe mit Cholecalciferol und seinen Metaboliten Aufmerksamkeit. Von verschiedenen Autoren wurde beobachtet, daß hohe Dosen von Vitamin D_3 depressiv auf den Blut-Magnesiumgehalt wirken. Daher kann die niedrige Magnesiumkonzentration nicht als Magnesiummangel interpretiert

werden, sondern als Vitamin D-Effekt (HORSTING und DELUCA, 1969; DAVIES et al., 1978; CONTRERAS et al., 1982).

Die Verminderung der Blut-Magnesiumkonzentration bei pflanzen-induzierter Kalzinose wird einerseits als Ausdruck einer geringeren Resorption angesehen (PUCHE et al., 1976), andererseits soll Magnesium mit Kalzium um den aktiven Transport im Darm konkurrieren (ALCOCK et al., 1962; HENDRIX et al., 1963). In diesem Zusammenhang wird folgendes Reaktionsschema aufgestellt: Durch den erhöhten Kalziumspiegel wird eine Kalzitonausschüttung und ein Hypoparathyreoidismus ausgelöst. Das Kalzitonin fördert die Magnesiumaufnahme im Weichgewebe (MORRIS, 1982). Das Magnesium kann nun an die Stelle von Kalzium treten und die metastatischen Verkalkungen verschlimmern (WHITTIER und FREEMAN, 1971). Durch den Hypoparathyreoidismus wird eine positive Magnesiumbilanz ebenso gefördert wie eine vermehrte Rückresorption von Phosphor in der Niere (BARNES et al., 1957), und durch diese Steigerung der Konzentration von Kalzium, Magnesium und Phosphor wird das Auftreten von Verkalkungen induziert (WHITTIER und FREEMAN, 1971). Damit käme dem Magnesium eine nicht unbedeutende Rolle bei der Verkalkung von Weichgeweben zu. Dieser Mechanismus würde das Absinken des Magnesiumgehaltes als Ausdruck der verstärkten Ablagerung von Magnesium in Kalkniederschlägen in Weichgeweben erklären. Dies unterstützt eine Untersuchung, die in kalzinotischen Kalkplaques einen hohen Magnesiumgehalt nachweist (PUCHE et al., 1978). Zur Überprüfung dieser These müßten dementsprechende Untersuchungen des Magnesiumstoffwechsels folgen.

Die durchschnittliche Aktivität der alkalischen Phosphatase sank sowohl in der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe als auch bei den Schafen der Goldhafer-Gruppe unter den physiologischen Grenzwert, wies aber sehr große Variationen von Tier zu Tier auf. Ihr Abfall ließe sich aus der Verminderung des intestinalen Isoenzym sowie als Ausdruck der verringerten Resorptionstätigkeit der Osteozyten

und Osteoblasten erklären. Fallende Tendenz konnte in entsprechenden Versuchen bisher nicht immer beobachtet werden (CAPEN et al., 1966; DOS SANTOS et al., 1976; PUCHE et al., 1976; SIMESSEN et al., 1978).

Der Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen nahm bei allen Versuchsschafen deutlich ab und lag am Ende des Versuches nur knapp über der unteren physiologischen Grenze.

In der vierten Woche kam es zu einem Abfall der Hämatokrit-Werte in allen Gruppen, der möglicherweise technisch bedingt war. Der allgemeine Abfall des Erythrozytengehaltes kann mit einer Schädigung des hämatopoetischen Gewebes erklärt werden, wie er sich bei Veränderungen der Knochensubstanz im Sinne einer Osteopetrose bzw. Osteomyelosklerose findet. Veränderungen dieser Art sind unter anderem unter dem Einfluß erhöhter Mengen Cholekalziferol und seiner Metaboliten sowie bei der Verabreichung von Solanum malacoxylon und Trisetum flavescens beschrieben worden. Die Markhöhle der großen Röhrenknochen wird dabei durch Neubildung von lamellären Knochen verkleinert und damit auch die Menge des blutbildenden Knochenmarkes reduziert (DIRKSEN et al., 1970; KÖHLER et al., 1974; CHINEMENE et al., 1976; PUCHE et al., 1976; HASCHEK et al., 1978; SIMESSEN et al., 1978).

Daneben konnte auch eine durch $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induzierte Verminderung von 2,3-Diphosphoglycerat, dem größten Energiereservoir in Rattenerythrozyten beobachtet werden; dies bedeutet einen direkten Angriff auf die Erythrozyten (LOCATTO et al., 1980).

Die Gewichtsentwicklung der Versuchsschafe war ebenfalls einheitlich. Der während der Versuchsdauer aufgetretene Gewichtsverlust von durchschnittlich ca. 2,5 kg entspricht früheren Beobachtungen bei Enzootischer Kalzinose und Cholekalziferol-Überdosierung (SEEKLES und HENDRIKS, 1966; DIRKSEN et al., 1970; AKSOY und SULLIVAN, 1977; KÖHLER et al., 1977; HASCHEK et al., 1978).

In vorliegendem Experiment war besonders die Futteraufnahme der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Hammel am Ende des Versuches deutlich reduziert;

um ihren Erhaltungsbedarf zu decken, mußte Heu und Hafer zugefüttert werden, denn die Tiere nahmen das angebotene frisch geschnittene Grünfutter nur noch sehr zögernd und ungern an, während sie Haferschrot geradezu gierig verzehrten.

Bei der Beobachtung der Gewichtsentwicklung fällt außerdem auf, daß diejenigen Tiere, die keine oder nur geringgradige Verkalkungen im Vergleich zu den anderen Schafen aufwiesen, Gewichtszuwachs oder nur geringen -verlust hatten. In diesem Fall handelte es sich um die Tiere Nr. 3 und 4 sowie Nr. 10 und 15 der Goldhafer-Gruppe und Nr. 1 der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe.

Es kann also gefolgert werden, daß eine deutliche (in vorliegendem Versuch ab 1,8 kg) Gewichtsabnahme auf schwere Verkalkungen hindeutet, wobei die Höhe des Gewichtsverlustes nicht im Verhältnis zur Schwere der Kalksalzeinlagerungen steht - so nahm Schaf Nr. 7 5,3 kg ab und Nr. 14 1,8 kg, aber beide Hammel wiesen hochgradige Veränderungen auf.

Im Anschluß hieran sollen die aus dem Rahmen fallenden Veränderungen des $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Schafes Nr. 2 besprochen werden.

Hammel Nr. 2 wies bereits nach vier Wochen Versuchsdauer im Gegensatz zu allen anderen Tieren schwere grobsinnlich wahrnehmbare Veränderungen auf: hochgradige Mineralisationen des Aortenbogens, der thorakalen und abdominalen Aorta, mittel- bis geringgradige Verkalkung der Art.pulnomalis und Valvula mitralis; die Marktubuli der Nieren waren, mikroskopisch betrachtet, nur geringgradig betroffen.

Während sich die makroskopisch erkennbaren Veränderungen weder in der Lokalisation noch im Schweregrad von denjenigen der nach 8, 11 und 16 Wochen ebenfalls schwer betroffenen Vergleichsschafe unterschieden, waren die mikroskopisch in den Nieren festgestellten Mineralisationen auffallend gering. Daneben konnte eine chronische doppelseitige interstitielle Nephritis diagnostiziert werden.

Im Vergleich zu den gemessenen Blutwerten der Tiere der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe lagen die Serum-Kalzium- und Phosphorgehalte von Hammel Nr. 2 immer unterhalb des Gruppendurchschnittes, wäh-

rend sich seine Serum-Magnesiumkonzentrationen sowie seine Aktivität der alkalischen Phosphatase immer an der Spitze aller Vergleichswerte befanden. Daneben wies das Tier während des Versuches einen Gewichtszuwachs von 4,5 kg KGW auf.

Bereits während der Vorversuchsperiode war Hammel Nr. 2 wiederholt aufgefallen; er sonderte sich manchmal von der Herde ab und stand dann mit hängendem Kopf und stark pumpender Atmung in einer Ecke. Die daraufhin durchgeführte klinische Untersuchung ergab jedoch keine weiteren erfaßbaren Krankheitsanzeichen.

Diese Beobachtungen sowie die während des Versuches gemessenen Parameter werfen die Frage auf, ob die festgestellten, oben beschriebenen starken Mineralisationen ausschließlich während des Versuches entstanden sind und nur der in dieser Zeit einwirkenden toxischen Noxe zuzuschreiben sind.

Die Veränderungen dieses Tieres müssen also in diesem Experiment mit Vorbehalt betrachtet werden.

VERGLEICH DES KALZINOGENEN EFFEKTES VON $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ UND GOLDHAFER IN DEN EIGENEN VERSUCHEN

wie die vorliegenden Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen zeigten, traten die Verkalkungen bei den Schafen, denen täglich $5 \mu\text{g } 1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verabreicht wurden, und den Hammeln, die täglich durchschnittlich $644 \pm 34,7 \text{ g}$ (ca. 650 g) Goldhafertrockensubstanz als alleiniges Futter erhielten, zur gleichen Zeit auf. Nach vier Wochen Versuchsdauer lagen makroskopisch noch keine (Ausnahme Nr. 2) und mikroskopisch bei Hammel Nr. 1 der $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe nur geringgradige Verkalkungen vor, während nach acht Wochen bei beiden Gruppen ausgedehnte hochgradige Weichgewebemineralisationen vorhanden waren. Diese Kalksalzeinlagerungen müssen also zwischen der vierten und achten Versuchswoche entstanden sein, sie wurden auch in drei zusätzlichen Experimentwochen nicht wesentlich verstärkt.

Während des Zeitraumes von der vierten zur achten Woche stieg die aufgenommene Gesamtmenge des $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pro kg Körperge-

wicht von 3,3 µg auf 7,32 µg und die der Goldhafer Trockensubstanz von 417 g auf 841 g pro kg KGW. Da das Auftreten der kalzinogenen Wirkung einer Dosis-Zeit-Relation unterworfen ist (DÖBEREINER et al., 1974; 1975; SIMON et al., 1975; 1978), muß der Schwellenwert zur Auslösung der festgestellten Veränderungen innerhalb der vorliegenden Zeitspanne zwischen den oben genannten Mengen liegen bzw. bei einer kontinuierlichen täglichen Aufnahme von 5 µg 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ und ca. 650 g Goldhafer TS pro Tier über mehr als vier Wochen und weniger als acht Wochen liegen.

Ein früherer Fütterungsversuch mit Schafen wies bereits auf eine kritische Dosis von 500 - 1000 g Goldhafer Trockensubstanz pro kg KGW, innerhalb von 154 Tagen aufgenommen, hin (SIMON und DIRKSEN, 1978).

Bei zeitgleichem Auftreten von qualitativ und annähernd quantitativ gleichen Veränderungen muß die kalzinogene Aktivität von 5 µg 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ pro Tag derjenigen der aufgenommenen Goldhafer Trockensubstanz entsprechen, die durchschnittlich bei 650 g pro Tier und Tag lag. Daraus folgt, daß die kalzinogene Aktivität von 1000 g Goldhafer Trockensubstanz in vorliegendem Versuch derjenigen von etwa 7 µg 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ entsprach. Diese Zahl steht in gewisser Übereinstimmung mit neueren Untersuchungen, welche bei einem quantitativen Vergleich von 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ und Trisetum flavescens eine Wirkungsäquivalenz von 5 - 6 µg 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ pro kg Goldhafer Trockensubstanz erbrachten (KREISL, 1981); dabei wurde auch qualitativ eine große Ähnlichkeit der Wirkungen von 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ und Goldhafer beim Hühnerküken bemerkt.

In früheren Experimenten an der japanischen Wachtel entsprach 1 kg Trisetum flavescens Trockensubstanz einem Wert von 3600 IE Vitamin D $_3$ (ZUCKER und GROPP, 1968) und 4000 IE Vitamin D $_3$ (REICHENBÄCHER, 1979), der bei dem gleichzeitig ermittelten Wert von 620 000 $\pm$ 180 000 IE Vitamin D $_3$ pro µg 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ sehr gering erscheint und als Auslöser schwerer Verkalkungen nicht in Frage kommt.

Bei einem weiteren Wachtel-Eischalentest entsprach die Wirkung von 22 000 IE Vitamin D_3 einem Kilogramm Goldhafer Trockensubstanz (KÖHLER et al., 1978); auch diese Vitamin D_3 -Menge könnte die pathologischen Veränderungen der Kalzinose in einem Schaffütterungsversuch nicht hervorrufen (DIRKSEN et al., 1979).

DER EINFLUSS VON 7,5 g $Al(OH)_3$ PRO TIER UND TAG AUF DIE KALZINOGENE AKTIVITÄT VON *TRISETUM FLAVESCENS*

Die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen lassen erkennen, daß bei den $Al(OH)_3$ -Schafen die Verkalkungen in den Weichgeweben nach acht Versuchswochen deutlich geringer, aber nach 11 bzw. 16 Wochen in gleichem Maß ausgeprägt waren wie bei den Vergleichstieren. Daraus ergibt sich, daß eine Menge von 7,5 g $Al(OH)_3$ pro Hammel bei einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von 15 g Goldhafer Trockensubstanz pro kg KGW während der Versuchszeit die kalzinotischen Mineralisationen nicht verhindert; sie verschiebt nur die Schwelle zur Auslösung der Veränderungen. Aluminiumhydroxid bildet mit Phosphor im Intestinaltrakt schwerlösliche Komplexe, die nicht resorbiert werden können. Damit wird das Phosphorangebot verkleinert und die Möglichkeit eines Niederschlages von Mineralsalzen wie Trikalziumbisphosphat verringert.

Diese Wirkungsweise spiegelt sich wieder in dem anfänglich starken Absinken der Serum-Phosphatkonzentrationen um 5,7 mg/dl innerhalb von vier Wochen. Sie liegt deutlich unter dem Wert der Vergleichstiere.

Der ab der sechsten Versuchswoche fortlaufende Anstieg des Serum-Phosphatgehaltes dürfte hauptsächlich auf die größer werdende Konzentration der kalzinogenen Substanz des Goldhafers zurückzuführen sein, die eine erhöhte Phosphorresorption aus dem Darm bedingt (WASSERMAN und TAYLOR, 1973; DELUCA, 1974). Sie findet ihren Ausdruck in den nach acht Wochen beginnenden Verkalkungen.

Die nach elf Wochen hochgradigen Veränderungen weisen darauf hin, daß die Menge von $7,5 \text{ g Al(OH)}_3$ bei einem Schaf von durchschnittlich $41,5 \text{ kg KGW}$ nicht ausreicht, die durch die kalzinogene Substanz von Goldhafer ausgelösten Verkalkungen zu verhindern. Offenbar sind $7,5 \text{ g Al(OH)}_3$ nicht ausreichend, um soviel Phosphor im Darm zu binden, daß die Phosphorresorption nicht verstärkt wird.

Die Gewichtsentwicklung und das Verhalten der anderen Blutparameter entsprachen im wesentlichen denen der Tiere der Goldhafer-Gruppe, so auch der Serum-Kalziumgehalt. Bei einem vorhergehenden Versuch mit einer Tagesmenge von 15 g Al(OH)_3 (HELD, 1982) stieg die Kalziumkonzentration deutlich an. Diese Veränderung ist hier nicht zu beobachten. Die Kalzium-Werte der Tiere der Goldhafer-Gruppe befanden sich zwar immer um ein geringes unter denen der Schafe der Al(OH)_3 -Gruppe, aber die Spanne dazwischen war sehr klein.

Der Serum-Phosphatwert erreichte kurzfristig eine ebenso niedriges Niveau wie derjenige der Schafe, die in einem vorhergehenden Experiment pro Tag 15 g Al(OH)_3 per os erhielten (HELD, 1982).

Die Verwendung von Aluminiumhydroxid zur Vorbeuge der Kalzinose wurde bereits in einem vorhergehenden Versuch untersucht (HELD, 1982). Dabei konnten 15 g Al(OH)_3 pro Tag und Tier bei einer 84-tägigen reinen Goldhaferfütterung die Verkalkungen vollkommen verhindern, führten aber zu schweren Veränderungen des Mineralhaushaltes; der Serum-Kalziumgehalt stieg im Laufe des Versuches erheblich an, während der Serum-Phosphorwert sehr stark abfiel. Dazu gesellte sich ein rapider Verlust des Körpergewichtes.

ZUSAMMENFASSUNG

In einem Fütterungsversuch an Schafen wurde die kalzinogene Wirkung einer täglichen Gabe von $5 \mu\text{g } 1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ mit Goldhaferfütterung ad libitum verglichen; daneben wurde der Einfluß von täglichen oralen Gaben von $7,5 \text{ g Al(OH)}_3$ auf den Verlauf der Goldhafer-Kalzinose geprüft. Zu diesem Zweck wurden drei Gruppen zu je sechs Schafen elf Wochen lang wie folgt gefüttert:

Die $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ -Gruppe erhielt frisch gemähtes goldhaferfreies Wiesengras und täglich $5 \mu\text{g } 1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ oral verabreicht. Die Goldhafer-Gruppe wurde ausschließlich mit frisch gemähtem Goldhafer ernährt.

Die Al(OH)_3 -Gruppe wurde ebenfalls mit frischem Goldhafer gefüttert; daneben erhielt jedes Tier täglich $7,5 \text{ g Al(OH)}_3$ in Wasser aufgeschwemmt per os.

Zwei weitere Hammel dienten als unbehandelte Kontrolltiere, sie wurden nur mit Heu und Haferschrot gefüttert.

Nach vier und acht Wochen Versuchsdauer erfolgte die Sektion von je zwei Tieren jeder Gruppe. Beim ersten Sektionstermin wurde ebenfalls das erste Kontrolltier getötet und pathologisch-anatomisch untersucht. Nach elf Wochen wurden die beiden letzten Tiere der $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ -Gruppe getötet und je eines der anderen beiden Gruppen. Die drei verbleibenden Tiere wurden nach 16 Wochen seziert. Neben den pathologisch-anatomischen Untersuchungen dienten klinische Beobachtungen, wöchentliche Gewichtsveränderung und Blutserumkonzentrationen von Kalzium, Phosphor, Magnesium und der Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie der Hämatokrit der Beurteilung.

Zur genauen Bestimmung der Futteraufnahme wurde täglich neben der Futtereinwaage eine Trockensubstanzbestimmung des Pflanzmaterials durchgeführt.

Bei einer täglichen durchschnittlichen Aufnahme von ca. 650 g Goldhafer-trockensubstanz der Tiere der Goldhafer-Gruppe sowie von $5 \mu\text{g } 1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ durch die Tiere der $1\text{-}\alpha\text{-25(OH)}_2\text{D}_3$ -Gruppe traten die kalzinotischen Mineralisationen in dem Zeitraum zwi-

schen der vierten und achten Versuchswoche auf; in dieser Zeit stieg die aufgenommene Gesamtmenge von $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pro kg KGW von $3,3 \mu\text{g}$ auf $7,3 \mu\text{g}$ und die der Goldhaferrockensubstanz pro kg KGW von 417 auf 844 g.

Das Verteilungsmuster der kalzinotischen Veränderungen dieser beiden Versuchsgruppen erwies sich als identisch, demnach kann die kalzinogene Aktivität von $5 \mu\text{g } 1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ derjenigen von ca. 650 g Goldhaferrockensubstanz in diesem Versuch gleichgesetzt werden. Daraus ergibt sich für 1 kg der in diesem Experiment verwendeten Goldhaferrockensubstanz eine kalzinogene Wirksamkeit von etwa $7 \mu\text{g } 1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Nach 8 Versuchswochen ließen sich pathologisch-anatomisch erstmals geringgradige Verkalkungen der Weichgewebe der Schafe der $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Gruppe feststellen, die nach 11 bzw. 16 Wochen in gleichem Maße ausgeprägt waren wie die der Goldhafer-Gruppe. Demnach kann eine Menge von $7,5 \text{ g } \text{Al}(\text{OH})_3$ pro Tier und Tag, bei einer durchschnittlichen täglichen Goldhaferrockensubstanzaufnahme von 15 g pro kg KGW eine Goldhaferkalzinose nicht verhindern, sondern nur die Schwelle zur Auslösung der Veränderungen verschieben.

S U M M A R Y

Investigations on equivalent effects of *Trisetum flavescens* and 1- α -25Dihydroxycholecalciferol as well as on the influence of Aluminumhydroxide on Trisetum-calcinosis in sheep.

In a feeding experiment with sheep, the calcinogenic action of a daily dose of 5 μ g 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ was compared to pure golden oat grass feeding (*Trisetum flavescens*(L., P.B.)). The influence of a daily oral dose of 7.5 g Al(OH) $_3$ on the development of the Trisetum-calcinosis was also tested. For this purpose three groups of six sheep each were fed for eleven weeks as follows:

The 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -group was fed with fresh mown meadow grass, free from golden oat grass, and was administered orally 5 μ g 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ daily. The Trisetum-group was fed exclusively with fresh mown golden oat grass. The Al(OH) $_3$ -group was also fed with fresh mown golden oat grass; in addition each animal received per os 7.5 g Al(OH) $_3$ daily in water.

Two more wethers were kept as untreated control animals; they were fed only with hay and oat.

After a trial period of four and eight weeks two animals from each group were dissected. Also the first control animal was euthanised and necropsied at this time. After eleven weeks the last two animals belonging to the 1- α -25(OH) $_2$ D $_3$ -group were necropsied as well as one each from the other two groups. The three remaining wethers were necropsied after 16 weeks.

Besides the pathological-anatomical examinations clinical observations, the weekly changes of the body-weight and of the blood levels of calcium, phosphorus, magnesium and of the activity of alkaline phosphatase, as well as the PCV were recorded.

For a better estimation of the food intake the dry matter content of the plants was determined in addition to the weight of the daily ration.

The first macroscopic visible soft tissue calcifications appeared between the 4th and 8th test week with a daily average food intake of approximately 650 g DM of golden oat grass for the Trisetum-group and 5 μg $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ for the animals of the $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -group. During this period the administered total amount of $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ per kilogram body weight increased from 3.3 μg to 7.3 μg , that of the golden oat grass dry matter per kilogram body weight increased from 417 to 844 g.

The distribution pattern for the calcinotic changes proved to be identical with these two test groups, and therefore the calcinogenic activity of 5 μg $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ may be calculated in this test to approximate 650 g of golden oat grass dry matter. Hence for one kilogram of golden oat grass dry matter, used in this test, a calcinogenic action of approximately 7 μg $1-\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ results.

After a period of eight weeks slight calcifications of the soft tissues of the sheep of the $\text{Al}(\text{OH})_3$ -group could be pathologically-anatomically located for the first time. After 11 weeks and 16 weeks they were as marked as those of the Trisetum-group. Accordingly, a dose of 7.5 g $\text{Al}(\text{OH})_3$ per animal per day does not prevent the Trisetum-calcinosis, assuming a daily average intake of Trisetum flavescens dry matter of 15 g per kilogram body weight, but delays the threshold for producing the changes.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AKSOY, A. und T.W. SULLIVAN (1977):

Interrelationship of dietary vitamin D₃ with potassium,
sodium and magnesium in young turkeys
Poultry Sci. 56, 482 - 491

ALCOCK, N. und I. MAC INTYRE (1962):

Interrelation of calcium and magnesium absorption
Clin. Sci. 22, 185 - 193

ALFREY, A.C., G.R. LEGENDRE und W.D. KAENNY (1976):

The dialysis encephalopathy syndrome
New Engl. J. Med. 294, 184 - 188

ARNOLD, R.M. (1954):

Manchester wasting disease, a disease of ruminants,
manifested by metastatic calcification especially
of the cardiovascular system
West Indian Med. J. 3, 1 - 8

ARNOLD, R.M. (1969):

The interaction of calcium, magnesium, phosphorus,
other minerals, and vitamin D in the etiology of
Manchester Wasting Disease
Trop. Anim. Health Prod. 1, 75 - 84

ARNOLD, R.M. und J. H. FINCHAM (1950):

Cardiovascular and pulmonary calcification apparently
associated with dietary imbalance in Jamaica
J. Comp. Path. 60, 51 - 64

ASKEW, F.A., R.B. BOURDILLON, H.M. BRUCE, R.C.G. JENKINS
und T.A. WEBSTER (1931):

The distillation of vitamin D
Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 107, 76 - 90

BARNES, B.A., S.M. KRANE und O. COPE (1957):

Magnesium studies in relation to hyperparatharoidism
J. Clin. Endocrin. 17, 1407 - 1421

BAUR, H., A. STRIEBEL und H. STUDER (1955):

Beeinflußung des Phosphatstoffwechsels durch Einnahme
von Aluminiumhydroxid
Schweiz. med. Wochenschr. 86, 821 - 824

BAXTER, L.A., H.F. DELUCA, J.P. BONJOUR und H.A. FLEISCH (1974):

Inhibition of vitamin D-metabolism by ethane-1-hydroxy-
1,1-diphosphonate
Arch. Biochem. Biophys. 164, 655 - 662

BAXTER, L.A. und H.F. DELUCA (1976):

Stimulation of 25-hydroxyvitamin-D₃-1-hydroxylase by
phosphate depletion
J. Biol. Chem. 251, 3158 - 3163

BECKER, M. und K. NEHRING (1967):

Handbuch der Futtermittel
Verlag Paul Parey, Berlin, 128

BILTZ, H., W. KLEMM und W. FISCHER (1976):

Experimentelle Einführung in die anorganische Chemie
71. Auflage; Walter de Gruyter, Berlin - New York

BLUNT, J.W., H.F. DELUCA und H.K. SCHNOES (1968):

25-hydroxycholecalciferol. A biologically active
metabolite of vitamin D₃
Biochem. 7, 3317 - 3322

BLUNT, J.W. und H.F. DELUCA (1969):

The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol.
A biologically active metabolite of vitamin D₃
Biochem 8, 671 - 674

BORLE, A.B. (1974):

Calcium and phosphate metabolism
Am. Rev. Physiol. 36, 361 - 390

BOYLE, I.T., J.L. OMDAHL, R.W. GRAY und H.F. DELUCA (1973):

The biological activity and metabolism of 24,
25-dihydroxyvitamin D₃
J. Biol. Chem. 248, 4174 - 4180

CAMBEROS, H.R., G.K. DAWIS, M.J. DJAFAR und C.F. SIMPSON (1970):

Soft tissue calcification in guinea pigs fed the
poisonous plant Solanum malacoxylon
Am. J. Vet. Res. 31, 685 - 696

CAPEN, C.C., C.R. COLE, J.W. HIBBS und A.R. WAGNER (1966):

Bioassay and quantitative morphologic analysis of the
parathyroid glands, and serum, and urine changes of
cows fed high levels of vitamin D
Am. J. Vet. Res. 27, 1177 - 1186

CAPEN, C.C., C.R. COLE und J.W. HIBBS (1966):

The pathology of hypervitaminosis D in cattle
Path. Vet. 3, 350 - 378

CARILLO, B.J., O.P. GAGGINO, B.E. RUKSAN, E. LANDO,
P. D. DESHPANDE, J.M.A. TILLEY und N.A. WORKER (1967):

Reproducción experimental de "Enteque seco" en bovinos
dosificados con extrato aguoso de "Solanum malacoxylon"
Boletin Tecnico 54, INTA Argentina

CARLSSON, A. (1954):

The effect of vitamin D on the absorption of
inorganic phosphate
Acta Physiol. Scand. 31, 301 - 307

CARLSSON, A., M. LINDQUIST und T. MAGNUSSON (1952):

Tracer experiments on the effect of vitamin D on the
skeletal metabolism of calcium and phosphorus
Acta Phys. Scand. 26, 212 - 220

CHINEMENE, C.N., L. KROOK und W.G. POND (1976):

Bone pathology in hypervitaminosis D.
An experimental study in young pigs
Cornell Vet. 66, 387 - 412

CLEGG, F.G. und J.G. HOLLANDS (1976):

Cervical scoliosis and kidney lesions in sheep
following dosage with vitamin D
Vet. Rec. 98, 144 - 146

COLLIER, W.A. (1927):

Zur Kenntnis einer als "Enteque" bezeichneten Krankheit
der Rinder in der Provinz Buenos Aires
Zeitschr. für Infektionskr. 31, 81 - 92

COLSTON, K.W., J.M.S. EVANS, T.C. SPELMBERG und I. MAC INTYRE (1977):

Feedback regulation of vitamin D metabolism by
1-25 dihydroxycholecalciferol
Biochem. J. 164, 83 - 89

CONTRERAS, P.A., R. MANSTON und B.F. SANSOM (1982):

Calcium metabolism in hypomagnesaemic cattle
Res. Vet. Sci. 33, 10 - 16

COPLAND, J.W. (1975):

Enzootic calcinosis of cattle in Papua, New Guinea
Austr. Vet. J. 51, 326

CORRADINO, R.A. und R.H. WASSERMAN (1974):

1-25 dihydroxycholecalciferol-like activity of Solanum
malacoxylon extract on calcium transport
Nature 252, 716 - 718

COX, J.G., M.I. DODDS, H.B. WIGMAN und F.J. MURPHY (1931):

The effect of high dosis of aluminum and iron on
phosphorus metabolism
J. Biol. Chem. 92, xi

DAHME, E. und E. WEISS (1978):

Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der
Haustiere
2. Auflage; Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 214 - 215

DÄMMRICH, K. (1963):

Experimentelle D₃-Hypervitaminose bei Ferkeln
Zbl. Vet. Med. A 10, 322 - 349

DÄMMRICH, K., G. DIRKSEN und P. Plank (1970):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind

3. Skelettveränderungen

Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 321 - 356

DAVIS, K., H. CABEROS und M.J. DJAFAR (1968):

Fed. Amer. Soc. Expr. Biol. 52nd Ann. Meeting, Atlantic City, April 68 Fed. Proc.

zitiert nach KÖHLER, H. und R. LIBISELLER (1970):

Über das Auftreten der sogenannten "Weidekrankheit"

in Österreich im Zusammenhang mit Düngung und Fütterung

Zbl. Vet. Med. A 17, 289 - 337

DAVIES, D.C., W.M. ALLEN, M.N. HOARE, J.M. POTT, C.J. RILEY, B.F. SANSOM, J.R. STENTON und M.J. VAGG (1978):

A field trial of 1- α -hydroxycholecalciferol (1- α -OH-D₃) in the prevention of milk fever

Vet. Rec. 102, 440 - 442

DELUCA, H.F. (1974):

Vitamin D, 1973

Am. J. Med. 57, 1 - 12

DELUCA, H.F. (1979):

The vitamin D-system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism

Nutr. Revs. 37 (6), 161 - 193

DIRKSEN, G., (1969):

Neuere Beobachtungen und Entwicklungen auf dem Gebiet der Stoffwechselstörungen der Hochleistungskuh

Tagungsbericht der Schaumannstiftung zur Förderung der Agrarwissenschaften, 55 - 64

DIRKSEN, G., P. PLANK, A. SPIESS, T. HÄNICHEN und K. DÄMMRICH (1970):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

1. Klinische Beobachtungen und Untersuchungen

Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 321 - 356

DIRKSEN, G., P. PLANK, K. DÄMMRICH und T. HÄNICHEN (1971a):

Das klinische und pathologisch-anatomische Bild einer enzootischen Kalzinose beim Rind

Vet. Med. Nachr. (Bayer) 199 - 214

DIRKSEN, G., P. PLANK, T. HÄNICHEN, K. DÄMMRICH und A. SPIESS (1971b):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

IV. Untersuchungen an Schafen mit selektiver Verfütterung von Klee, Gräsern oder Kräutern

Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 9 - 12

DIRKSEN, G., P. PLANK, T. HÄNICHEN und A. SPIESS (1972):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

V. Experimentelle Untersuchungen an Kaninchen mit selektiver Verfütterung von Knautgras (*Dactylis glomerata*), Goldhafer (*Trisetum flavescens*) und einem Gräsergemisch

Dtsch. tierärztl. Wschr. 79, 77 - 79

DIRKSEN, G., P. PLANK, T. HÄNICHEN und A. SPIESS (1973):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

VI. Experimentelle Kalzinose beim Kaninchen durch selektive Verfütterung von Goldhafer (*Trisetum flavescens*)

Dtsch. tierärztl. Wschr. 80, 148 - 152

DIRKSEN, G., P. PLANK, U. SIMON, T. HÄNICHEN, P. DANIEL
und A. SPIESS (1974):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

VII. Nachweis der kalzinogenen Wirkung von Goldhafer
(*Trisetum flavescens* (L.P.B.) beim Wiederkäuer

Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 1 - 5

DIRKSEN, G., U. SIMON, P. PLANK, T. Hänichen, P. DANIEL
und A. SPIESS (1975):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

VIII. Untersuchungen über die mögliche Bedeutung
des Sonnenlichtes (uv-Strahlen) bei der Entstehung
der Kalzinose sowie Nachweis der kalzinogenen Wirkung
von getrocknetem Goldhafer (*Trisetum flavescens*)

Dtsch. tierärztl. Wschr. 82, 387 - 390

DIRKSEN, G., U. SIMON und T. HÄNICHEN (1979):

Trisetum calcinosis:

current status of clinical research

in NORMAN, A.W., K. SCHÄFER, D. v. HERRATH,

H.-G. GRIGOLEIT, J.W. COBURN, H.F. DELUCA, E. MAWER

und T. SUDA (1979):

Vitamin D - basic research and its clinical application

Walter de Gruyter, Berlin/New York, pp 921 - 924

DIRKSEN, G., M. WOLF, U. GEBERT und F.J. KAEMMERER (1981):

Trisetum flavescens:

Hinweis auf eine wasserlösliche Wirksubstanz

Zbl. Vet. Med. A 28, 429 - 435

DIRKSEN, G., G. KRAGENINGS, T. HÄNICHEN und D. ELMER-
ENGELHARD (1981):

Trisetum flavescens (L., F.B.)
Kalzinogene Aktivität der Pflanze nach künstlicher
(Grün)-Trocknung und Herstellung von Cobs
Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 263 - 265

DÖBEREINER, J., C. HUBINGER-TOKARNIA, J.B.D. DACOSTA,
J.L.E. CAMPOS und M. DE SONZA DAIRELL (1971):

"Espichamento" intoxicação de bovinos por Solanum
malacoxylon no pantanal de Mato Grosso
Pesq. Agropec. Bras. Sec. Vet. 6, 91 - 117

DÖBEREINER, J. und K. DÄMMRICH (1974):

Skelettveränderungen bei Rindern nach Vergiftungen
mit Solanum malacoxylon Sendtner
Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 323 - 326

DÖBEREINER, J., S.H. DONE und L.E. BELTRAN (1975):

Experimental Solanum malacoxylon poisoning in calves
Brit. Vet. J. 131, 175 - 185

DONE, S.H., J. DÖBEREINER und C.H. TOKARNIA (1976):

Systemic connective tissue calcification in cattle
poisoned by Solanum malacoxylon.
A histological study
Brit. Vet. J. 132, 28 - 38

DOS SANTOS, M.N., V.E.I.J. NUNES, S.S. DE BARROS,
R.H. WASSERMAN und K. KROOK (1976):

Solanum malacoxylon toxicity:
Inhibition of bone resorption
Cornell Vet. 66, 565 - 588

EBEL, J.G., A.N. TAYLOR und R.H. WASSERMAN (1969):

Vitamin D-induced calcium-binding protein of
intestinal mucosa

Am. J. Clin. Nutr. 22, 431 - 436

EMTAGE, J.S., D.E.M. LAWSAN und E. KODICEK (1973):

Vitamin D-induced synthesis of m-RNA for calcium
binding protein

Nature 246, 100 - 101

EVANS, J.M.A., K.W. COLSTON, L. GALENTE und I. MAC INTYRE (1975):

Feedback regulation of 24-hydroxycholecalciferol
metabolism by vitamin D₃

Clin. Sci. Mol. Med. 48, 227 - 230

FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1977):

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich

B. I. - Wissenschaftsverlag, 271

FRASER, D.R. und E. KODICEK (1970):

Unique biosynthesis by kidney of a biologically active
vitamin D metabolite

Nature 228, 764 - 766

FRASER, D.R. und E. KODICEK (1973):

Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase
activity in kidney by parathyroid hormone

Nature New Biology 241, 163 - 166

FREEMAN, S. und W.M.C. FREEMAN (1941):

Phosphorus retention in children with chronical renal insufficiency

J. Dis. Child 61, 198

FREI, W. (1972):

Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin

6. Auflage, Paul-Parey-Verlag, Berlin und Hamburg, 228 - 232

FRIIS, T. und E. WEEKE (1970):

Effect of aluminum hydroxide (Aludrox) upon serum calcium, serum phosphor and calcium turnover in uremic patients

Acta med. scand. 187, 41 - 48

FROLICK, D.A. und H.F. DELUCA (1971):

1,25-dihydroxycholecalciferol: The metabolite of vitamin D responsible for increased calcium transport
Arch. Biochem. Biophys. 147, 143

GALANTE, L., K.W. COLSTON, S.J. MCAULEY und I. MAC INTYRE (1972):

Effect of calcitonin on vitamin-D-metabolism

Nature 238, 271 - 273

GALANTE, L., K.W. COLSTON, J.M.A. EVANS, P.G.H. BYFIELD E.W. MATTHEWS und I. MAC INTYRE (1973):

The regulation of vitamin D metabolism

Nature 244, 438 - 440

GARABEDIAN, M., M.F. HOLICK, H.F. DELUCA und I.T. BOYLE (1972):

Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by the
parathyroid glands

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 1673 - 1676

GARCES, N.E., A.K. OKADA, E. LANDO, B.E. RUKSAN, J.P. CULOT,
J.M.A. TILLEY, P.D. DESPHANE und R.M. ROBERTS (1967):

Effecto del Solanum malacoxylon sobre el calcio
y fosforo inorganico en sangre de bovinos

Estr. Exp. Agropec. Balcaree INTA, Bol. Tecn. 54, 21

GILL, B.S., MALKIAT SINGLE und A.K. CHOPRA (1976):

Enzootic calcinosis in sheep:

Clinical signs and pathology

Am. J. Vet. Res. 37, 545 - 552

GRAY, R.W., J. BOYLE und H.F. DELUCA (1971):

Vitamin D-metabolism:

The role of kidney tissue

Science 172, 1232 - 1234

GRAY, R.W., J.L. OMDAHL, J.G. GHAZARIAN und H.F. DELUCA (1972):

25-hydroxycholecalciferol-hydroxylase, subcellular
location and properties

J. Biol. Chem. 247, 7528 - 7532

GREIG, J.R. (1930):

Studies in the prevention of milk fever

Vet. Rec. 10, 310 - 305

HÄNICHEN, T., P. PLANK und G. DIRKSEN (1970):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

II. Histomorphologische Befunde an den Weichgeweben

Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 338 - 342

HAPKE, H.J. (1975):

Toxikologie für Veterinärmediziner
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 296 - 297

HASCHEK, W.M., L. KROOK, F.A. KALLFELZ und W.G. Pond (1978):

Vitamin D toxicity.
Initial site and mode of action
Cornell Vet. 68, 324 - 364

HAUSSLER, M.R., R.H. WASSERMAN, T.A. MCCAIN, M. PETERLIK,
K.M. BURSAC und M.R. HUGHES (1976):

1, 25-Dihydroxyvitamin-D₃-Glycoside:
Identification of a calcinogenic principle of
Solanum malacoxylon
Life Sci. 18, 1049 - 1056

HEINRITZI, K., G. KRAGENINGS und T. HÄNICHEN (1977):

Untersuchungen über die kalzinogene Aktivität von
siliertem Goldhafer (Trisetum flavescens (L.P.B.))
Z. Tierphys. Tierern., Futtermittelk. 29, 139 - 145

HELD, T. (1982):

Untersuchungen über den Einfluß von Hemmsubstanzen
auf den kalzinogenen Effekt von Trisetum flavescens
beim Schaf
Vet. med. Diss., München

HENDERSHOT, J.M. (1942):

Naalehu disease
Rep. Vet. Off. Hawaii
zit. nach LYND, F.T., E.H. WILLERS, L.A. WEIGHT und
P.W. GEBAUER (1965):
Bovine Arteriosklerosis in Hawaii
Am. J. Vet. Res. 26, 1344 - 1349

HENDRIX, Z.J., N.W. ALCOCK und R.M. ARCHIBALD (1963):

Competition between calcium, strontium, and magnesium
for absorption in the isolated rat intestine
Clin. Chem. 9, 734 - 744

HIBBS, J.W. und W.D. POUNDEN (1955):

Studies on milk fever in dairy cows
IV. Prevention by short time prepartum feeding of
massive dose of vitamin D
J. Dairy Sci. 38, 65

HIBBS, J.W. und H.R. CONRAD (1976):

Milk fever in dairy cows.
VII. Effect of continuous vitamin D feeding in
incidence of milk fever
J. Dairy Sci. 59, 1944

HIEFE, T. (1970):

Schafkrankheiten
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 334

HOFFSIS, G.F., C.C. CAPEN und A.W. NURMAN (1978):

The use of 1,25 dihydroxycholecalciferol in the
prevention of parturient hypocalcaemia in dairy cows
Bovine Pract. 13, 88

HOLICK, M.F., H.K. SCHNOES, H.F. DELUCA, T. SUDA und
R.J. COUSINS (1971):

Isolation and identification of 1,25-dihydroxychole-
calciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine
Biochem. 10, 2799 - 2804

HOLLEMAN, A.F. und E. WIBERG (1976):

Lehrbuch der Anorganischen Chemie

Verlag Walter de Gruyter, 81. - 90. Auflage, 647 - 648

HORSTING, M. und H.F. DELUCA (1969):

Biochemical and Biophysical Res. Comm. 36, 251 - 256

zit. nach CONTRERAS, P.A., R. MANSTON und B.F. SANSOM
(1982):

Calcium metabolism in hypomagnesaemic cattle

Res. Vet. Sci. 33, 10 - 16

HOVE, K. und T. KRISTIANSEN (1982):

Prevention of parturient hypocalcaemia:

Effect of a single oral dose of 1,25-dihydroxyvitamin D₃

J. Dairy Sci. 65, 1934 - 1940

HUGHES, M.R. (1978):

1- α -25-dihydroxyvitamin D:

Regulation of biosynthesis and interrelationships
with the parathyroid gland

Dissertation Abstracts Internat. 38 B (8), 3673

HUGHES, M.R., T.A. MCCAIN, S.Y. CHANG, M.R. HAUSSLER,
M. VILLAREALE und R.H. WASSERMAN (1977):

Presence of 1- α -25-dihydroxyvitamin D₃-glycoside in
the calcinogenic plant *Cestrum diurnum*

Nature 268, 347 - 348

HULDSCHINSKY, K. (1919):

Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne

Dtsch. med. Wschr. 45, 712

HUMPHREYS, D.J. (1973):

Studies on the active principle of *Solanum malacoxylon*
Nature 246, 155 - 157

INGERSOLL, R.J. und R.H. WASSERMAN (1971):

Vitamin-D-induced calcium binding protein
J. Biol. Chem. 246, 2808 - 2814

JOEST, E. (1979):

Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie
der Haustiere
3. Auflage, Band 1, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg,
377

JULIEN, W.E., H.R. CONRAD, J.W. HIBBS und W.L. CHRIST (1977):

Milk fever in dairy cows.
VIII. Effect of injected vitamin D₃ and calcium and
phosphorus intake on incidence
J. Dairy Sci. 60, 431

KIRUI, A.N., S.E. WEISSBRODE und O.R. KINDING (1981):

The role of dietary calcium on the development of soft
tissue mineralisation due to 1-25-dihydroxyvitamin D₃
intoxication in rats
Virchows Archiv (Cell Pathol.) 37, 251 - 263

KLAPP, E. (1971):

Wiesen und Weiden
4. Auflage, Paul Parey Verlag, Berlin

KODICEK, E. (1974):

The story of vitamin D.
From vitamin to hormone
Lancet 1, 325 - 329

KÖHLER, H. und R. LIBISELLER (1970):

Über das Auftreten der sogenannten "Weidekrankheit"
in Österreich im Zusammenhang mit Düngung und
Fütterung

Zbl. Vet. Med. A/17, 289 - 337

KÖHLER, H., J. LEIBETSEDER, R. LIBISELLER, M. SKALICKY und
R. SWOBODA (1974):

Zur Kalzinose des Kindes

I. Untersuchungen zur Pathologie und zum Phosphorstoff-
wechsel mehrmals an Kalzinose erkrankter Rinder

Zbl. Vet. Med. A/21, 613 - 637

KÖHLER, H., J. LEIBETSEDER, M. SKALICKY und R. SWOBODA (1977):

Zur Kalzinose der Rinder in Österreich

IV. Vergleichende experimentelle Untersuchungen über
den Ca- und P-Stoffwechsel des Meerschweinchens nach
Hypervitaminose D und Intoxikation mit Solanum
malacoxylon

Zbl. Vet. Med. A/24, 441 - 478

KÖHLER, H., R. LIBISELLER, S. SCHMID und R. SWOBODA (1978):

Zur Kalzinose der Rinder in Österreich

VII. Untersuchungen zur Bedeutung der Aufwuchsstadien
sowie der Gewinnung (Silage, Heu) von Goldhafer
(*Trisetum flavescens*) für die Entstehung der Kalzinose

Zbl. Vet. Med. A/25, 617 - 633

KREISL, M.M. (1981):

Einfluß von Goldhaferfraktionen auf Vitamin D-abhängige
Parameter beim rachitischen Hühnerküken

Vet. Med. Diss., München

KROOK, L., R.H. WASSERMAN, K. MACENTEE, T.D. BROKKEN und M.B. TEIGLAND (1975a):

Cestrum diurnum poisoning in Florida cattle
Cornell Vet. 65, 557 - 575

KROOK, L., R.H. WASSERMAN, J.N. SHIVELY, A.H. TASHJIAN, T.D. BROKKEN und J.F. NORTON (1975b):

Hypercalcaemia and calcinosis in Florida horses:
Implication of the shrub, Cestrum diurnum, as the
causative agent
Cornell Vet. 65, 26 - 56

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1976):

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 143

LARKINS, R.G., S.J. MCAULEY und I. MAC INTYRE (1974):

Feedback control of vitamin D metabolism by a nuclear
action of $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on the kidney
Nature 252, 412 - 414

LAWSON, D.E.M., D.R. FRASER, E. KODICEK, H.R. MORRIS und D.L. WILLIAMS (1971):

Identification of $1-25$ dihydroxycholecalciferol, a new
kidney hormone controlling calcium metabolism
Nature 230, 228 - 230

LEIBETSEDER, J., M. SKALIKY und A. KMENT (1971):

Phosphor-Stoffwechsel-Untersuchungen beim Rind
im Zusammenhang mit der Kalzinose (Weidekrankheit)
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 603 - 605

LIBISELLER, R., E. GLAWISCHNIG, H. KÖHLER und R. SWOBODA (1974):

Zur Kalzinose der Rinder in Österreich.

2. Experimentelle Auslösung einer Kalzinose bei Schafen und Kaninchen

Zbl. Vet. Med. A/21, 705 - 730

LIBISELLER, R., E. GLAWISCHNIG, H. KÖHLER und R. SWOBODA (1976):

Zur Kalzinose der Rinder in Österreich.

3. Experimentelle Auslösung einer Kalzinose bei Schafen und Kaninchen durch grünen Goldhafer (*Trisetum flavescens*) aus dem pannonischen Klimagebiet

Zbl. Vet. Med. A/23, 1 - 30

LIBISELLER, R., H. KÖHLER, E. GLAWISCHNIG, P. SARAFIDIS und S. SCHMID (1978):

Zur Kalzinose der Rinder in Österreich.

5. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Bedeutung der Aufwuchsstadien und der Menge des Goldhafers auf die Entstehung der Kalzinose

Zbl. Vet. Med. A/25, 1 - 22

LIGNIERES, J. (1898):

Contribution à l'étude de la pasteurellose bovine

Bull. Soc. Centrale Med. Vet. (Paris)

New Series 52, 761 - 792

LIGNIERES, J. (1911):

L'artériosclerose épidémique du mouton

Rev. gen. Med. Vet. 20, 1 - 10

zit. nach MORRIS, K.M.L. (1982):

Plant induced calcinosis: A review

Vet. Hum. Toxicol. 24, 34 - 48

LINDT, S. (1968):

D-hypervitaminotische Calcinose bei verschiedenen Tieren
Wien. tierärztl. Mschr. 55, 148 - 164

LITTLEDIKE, E.T. und R.L. HORST (1979):

Problems with vitamin D injections for prevention
of milk fever: Toxicity of large doses and increased
incidence in small doses
J. Dairy Sci. 63, (Suppl. 1) 89

LITTLEDIKE, E.T. und R.L. HORST (1982):

Vitamin D₃ toxicity in dairy cows
J. Dairy Sci. 65, 749 - 759

LOCATTO, M.E., M.C. FERNANDEZ, H. FAIENZA, M.B. ORSATTI,
R.C. PUCHE, R.L. BOLAND und M.I. SKLIAR (1980):

Effect of 1,25-dihydroxicholecalciferol and 1,25-dihydroxicholecalciferol glycoside on 2, 3-diphosphoglycerate levels on the rat erythrocyte
Pflügers Archiv 389, 81 - 83

LOTZ, M., E. ZISMAN und F.C. BARTHER (1968):

Evidence for phosphorus-depletion syndrome in man
New Engl. J. Med. 278, 409 - 415

LYND, F.T. (1969):

Disturbance of mineral metabolism in Naalehu Disease
of cattle
Univers. Texas Med. School S. Antonio, Texas

LYND, F.T., E.H. WILLERS, L.A. WEIGHT, P.W. GEBAUER (1965):

Bovine arteriosclerosis in Hawaii
Am.J. Vet. Res. 26, 1344 - 1349

MANSTON, R. (1964):

Investigation of the effects of vitamin D₃ on calcium and phosphorus metabolism in cows using calcium₄₅ and phosphorus₃₂

Brit. Vet. J. 120, 365 - 371

MARTIN, D.L., M.J. J.R. MELANCON und H.F. DELUCA (1969):

Vitamin D stimulated, calcium-dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine
Biochem. Biophys. Res. Comm. 35, 819 - 823

MARK, H.J. (1977):

Untersuchungen über die Verbreitung der enzootischen Kalzinose des Rindes in Bayern
Vet. med. Diss., München

MAYOR, H.G., J.A. KEISER, D. MAKDANI und P.K. KU (1977):

Aluminum absorption and distribution:
Effect of parathyroid hormone
Science 197, 1187 - 1189

MELLANBY, E. (1919):

Experimental investigation on rickets
Lancet 1, 407

MEYER, H., J. POHLENZ, S. LE BARROS und R. KREBBER (1970):

Einfluß der Magnesiumversorgung auf die Toxizität von Vitamin D₃ beim Rind
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 495 - 500

MIDGETT, R.J., A.M. SPIELVOGEL, J.W. COBURN und A.W. NORMAN (1973):

Studies on calciferol metabolism
IV. The renal production of the biologically active form of vitamin D, 1, 25-dihydroxycholecalciferol; Species, tissue, and subcellular distribution
J. Clin. Endocrin. Metab. 36, 1153 - 1161

MORRIS, K.M.L. (1982):

Plant induced calcinosis: A review
Vet. Hum. Toxicol. 24, 34 - 48

MORRIS, K.M.L., J.P. SIMONITE, L. PULLEN und J.A. SIMPSON (1979):

Solanum torvum as a causative agent of enzootic
calcinosis in Papua, New Guinea
Res. Vet. Sci. 27, 264 - 266

MORRIS, K.M.L., V. LEVACK und W.A. RAMBECK (1981):

Vitamin D-type activity of an aqueous extrat of
Trisetum flavescens
Acta Endocrin. 97, 15

MOTT, N. (1961):

In jede Grünlandsaat gehört Goldhafer
Bayr. Landw. Wochenblatt Nr. 15

MOZAFFARIAN, G., F.W. LAFFERTY und O.H. PEARSON (1972):

Treatment of tumoral calcinosis with phosphorus
deprivation
Ann. Intern. Med. 77, 741 - 745

NaPOLI, J.L., L.E. REEVE, J.A. EISMAN, H.K.M. SCHNOES und
H.F. DELUCA (1977):

Solanum glaucopnyllum as a source of 1,25 dihydroxy-
vitamin D₃
J. Biol. Chem. 252 (8), 2580 - 2583

NEUMANN, F., T.A. NOBEL und U. KLOPFER (1973):

Calcinosis in goats
J. Comp. Path. 83, 343 - 350

NIEBERLE, K. und P. COHRS (1962):

Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der
Haustiere

4. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 860

NORMAN, A.W. (1974 a):

The hormone-like action of $1,25(\text{OH})_2$ Cholecalciferol
(a metabolite of the fat-soluble vit. D.) in the
intestine

Vitamins and Hormones 32, 325 - 384

NORMAN, A.W. (1974 b):

Gegenwärtige Vorstellungen zum biochemischen
Wirkungsmechanismus von Vitamin D

Münchener med. Wschr. 116, (2), 1585 - 1598

NORMAN, A.W. und H. HENRY (1974):

1-25hydroxycholecalciferol - a hormonally active form
of vitamin D_3

Rec. Prog. Horm. Res. 30, 431 - 480

OKADA, K.A., B.J. CARILLO und J.M.A. TILLEY (1977):

Solanum malacoxylon Sendtner:

A toxic plant in Argentina

Econ. Bot. 31, 225 - 236

OMDAHL, J.L., L.A. HUNSACKER und V.A. ASCHENBRENNER (1977):

Control of kidney 25-hydroxyvitamin D_3 metabolism

Arch. Biochem. Biophys. 184, 172 - 178

ONDERSHEKA, K., B. LABER, H. SZEKELI und K. BINDER (1967):

Chronischer Magnesiummangel bei Kühen

Wien. tierärztl. Mschr. 54, 219 - 236

PARFITT, A.M. (1969):

Soft-tissue calcification in uremia
Arch. Intern. Med. 124, 544 - 556

PARDI, M.C. und J.A. SANTOS (1947):

Ossificacao pulmonar e calcificacao vascular en bovinos
pantanal Mato Grossense
Veterinaria (Brasil) 1, 3 - 7

PAYNE, M.J. und R. MANSTON (1967):

The safety of massive doses of vitamin D₃ in the
prevention of milk fever
Vet. Rec. 81, 214 - 216

PETERLIK, M., K. BURSAC, M.R. HAUSSLER, M.R. HUGHES und
R.H. WASSERMAN (1976):

Further evidence for the 1-25-hydroxyvitamin D-like
activity of Solanum malacoxylon
Biochem. Biophys. Res. Comm. 70, (3), 797 - 804

PETERLIK, M., D.S. REGAL und H. KÜHLER (1977):

Eine 1-25 Dihydroxyvitamin-D-artige Substanz als
Ursache der kalzinogenen Wirkung des Goldhafers
(Trisetum flavescens (L.P.B.))
Dtsch. tierärztl. Wschr. 84, 253 - 255

PETERLIK, M. und R.H. WASSERMAN (1978):

Effect of vitamin D on transepithelial phosphate
transport in chick intestine
Am. J. Physiol. 234, 379 - 388

PFANZAGL, J. (1967):

Allgemeine Methodenlehre der Statistik I
Götschen Band, Berlin

PLANK, P., T.HÄNICHEN und G. DIRKSEN (1976):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.

IX. Untersuchungen über den Einfluß der Düngung
auf die pathogene Wirkung von "Kalzinose-Weiden"

Dtsch. tierärztl. Wschr. 83, 159 - 161

PONCHON, G. und H.F. DELUCA (1969):

Metabolites of vitamin D₃ and their biologic activity

J. Nutr. 99, 157 - 167

PONCHON, G., A.L. KENNAN und H.F. DELUCA (1969):

"Activation" of vitamin D by the liver

J. Clin. Invest. 48, 2032 - 2037

PUCHE, R.C. und M.E. LOCATTO (1974):

Effects of Solanum malacoxylon on embryonic bone in
vitro and on isolated mitochondria

Calc. Tiss. Res. 16, 219 - 226

PUCHE, R.C., M.E. LOCATTO, J.L. FERRETTI, M.G. FERNANDEZ,
M.B. ORSATTI und J.L. VALENTI (1976):

The effects of long term feeding of Solanum
glaucophyllum to growing rats on Ca, Mg, P and
bone metabolism

Calc. Tiss. Res. 20, 105 - 119

PUCHE, R.C., H. FAIENZA, J.L. VALENTI, G. JUSTER, G. OSMETTI,
K. HAYASE und J.A. DRISTAS (1978):

On the nature of arterial and lung calcifications
induced in cattle by Solanum glaucophyllum

Calc. Tiss. Res. 26, 61 - 64

RAMBECK, W.A. und H. ZÜCKER (1978):

Nonidentity of the steroid from *Trisetum flavescens*
with $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Third International Workshop on Calcified Tissues
Israel, March 1978, 57

RAMBECK, W.A. und H. ZÜCKER (1982):

Vitamin D-artige Aktivitäten in kalzinogenen Pflanzen
Zbl. Vet. Med. A/29, 289 - 296

RAMBECK, W.A., A. WETZEL und H. STARK (1979 a):

Distribution and activity of a vitamin D_3 compound
in *Trisetum flavescens*

In: NORMAN, A.W., D. SCHÄFER, D. VON HERRATH,
H.-G. GRIGOLEIT, J.W. COBURN, H.F. DELUCA, E. Mawer
und T. SUDA (1979):

Vitamin D - basic research and its clinical application
Verlag Walter de Gruyter, Berlin / New York, 33 - 36

RAMBECK, W.A., W. OESTERHELT, M. VECCHI und H. ZÜCKER (1979 b):

Occurrence of cholecalciferol in the calcinogenic
plant *Trisetum flavescens*

Biochem. Biophys. Res. Comm. 87, 743 - 749

RASMUSSEN, H., M. WONG, D. BIKLE und D.B.P. GOODMAN (1972):

Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxy-
cholecalciferol to $1-25$ dihydroxycholecalciferol

J. Clin. Invest. 51, 2502 - 2504

REGAL, D.-S. (1982 a):

Die Bedeutung der Proteoglykane für die Verkalkung von
Gewebe unter besonderer Berücksichtigung der Kalzinose

Wien. tierärztl. Mschr. 69, 2 - 4

REGAL, D.-S. (1982b):

Experimentelle Untersuchungen zur extraossären Verkalkung bei Hypervitaminose D₃.

I. Bedeutung der Proteoglykane im Frühstadium der Verkalkung bei Ratten

Zbl. Vet. Med. A/29, 658 - 678

REICHENBÄCHER, H. (1979):

Der Einfluß von Goldhafer (*Trisetum flavescens*) und *Solanum malacoxylon* auf die Eischalenqualität

Vet. Med. Diss., München

ROSS, E. und H.H. FURUMOTO (1970):

The effect of dried fruit of *Solanum sodomaeum* on Japanese quail and white leghorn cockerel chicks
Poultry Sci. 49, 13 - 15

SANDRITTER, W. und G. BENEKE (1974):

Allgemeine Pathologie.

Lehrbuch für Studierende und Ärzte

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 269 - 272

SCARPELLI, D.G., G. TREMBLAY und A.G.E. PEARSE (1960):

A comparative cytochemical and cytologic study of vitamin D induced nephrocalcinosis

Am. J. Path. 36, 331

SCHENK, F. (1937):

Über das kristallisierte Vitamin D₃
Naturwissenschaften 25, 159

SEEKLES, L. und J.H.G. WILSON (1964):

Is the use of massive doses of vitamin D
(Duphafral₃-1.000) dangerous?
Vet. Rec. 76, 486 - 487

SEEKLES, L. und H.J. HENDRIKS (1966):

The influence on injected vitamin D₃ on some aspects
of mineral metabolism in normal nonpregnant cows
Tijdschr. Diergeneesk. 91, 1091 - 1099

SHORR, E. und A.C. CARTER (1950):

Aluminum gels in the management of renal phosphatic
calculi
J. Amer. Vet. Med. Assoc. 144, 1549 - 1559
zit. nach BAUR, H., A. STRIEBEL und H. STUDER (1955):
Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels durch Einnahme
von Aluminiumhydroxid
Schweiz. med. Wochenschr. 86, 821 - 824

SIMESSEN, M.G., T. HÄNICHEN und K. DÄMMRICH (1978):

Hypervitaminosis D in sheep
Acta vet. scand. 19, 588 - 600

SIMON, U., P. DANIEL und G. DIRKSEN (1975):

Der Goldhafer (Trisetum flavescens (L.P.B.))
hochwertiges Futter oder Schädapflanze?
Wirtschaftseigenes Futter 21, 161 - 181

SIMON, U., P. DANIEL, T. HÄNICHEN und G. DIRKSEN (1978):

Einfluß der Düngung auf die kalzinogene Wirkung von
Trisetum flavescens (L., P.B.)
Wirtschaftseigenes Futter 24, 214 - 220

SIMON, U., P. DANIEL, T. HÄNICHEN und G. DIRKSEN (1978):

Kalzinogene Wirkung verschiedener Sorten des Goldhaifers
(*Trisetum flavescens* (L., P.B.)) bei Schafen
Wirtschaftseigenes Futter 24, 203 - 213

SMITH, A.H. und T.C. JONES (1966):

Veterinary Pathology
Third Edition, 830

SPIRICHEV, W.B. und N.V. BLAZHEIEWICH (1969):

Zur Untersuchung der toxischen Wirkung von Vitamin D
Int. Z. Vitaminforsch. 39, 30;
zit. nach KOBYLINSKI, S. (1971):
Zur Pathogenese der Gewebsverkalkungen bei
Vitamin-D-Intoxikation
Exp. Path. 2, 174 - 182

SPANOS, E., K.W. COLSTON, J.M.S. EVAN, L.S. GALENTE,
S.J. MACANLEY und I. MAC INTYRE (1976):

Effect of prolactin on vitamin D metabolism
Mol. Cell. Endo. 2, 163 - 167

SPENCER, H. und M. LENDER (1979):

Adverse effects of aluminum containing antacids
on mineral metabolism
Gastroenterology 76, 603 - 606

SPENCER, H., C. MORRIS, J. COFFEY und E. WIATROWSKI (1975):

Effect of small amounts of antacids on calcium,
phosphorus and fluoride metabolism in man
Gastroenterology 68, 990

STEELE, T.H., J.E. ENGLE, Y. TANAKA, R.S. LORENE,
K.C. DUDGEON und H.F. DELUCA (1975):

Phosphatamic action of 1-25 dihydroxyvitamin D₃
Am. J. Physiol. 229, 489 - 495

STÜNZI, H. und E. WEISS (1982):

Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende
der Tiermedizin

7. Auflage

Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 241 - 243

SWAN, J.B. (1951):

The toxic effect of massive doses of calciferol
on dairy cows

New Zealand Vet. J. 1, 25

TANAKA, Y. und H.F. DELUCA (1973):

The control of 25-Hydroxyvitamin D metabolism by
inorganic phosphorus

Arch. Biochem. Biophys. 154, 566 - 574

TANAKA, Y., L. CASTILLO und H.F. DELUCA (1976):

Control of renal vitamin D hydroxylases in birds
by sex hormones

Proc. Nat. Acad. Sci., USA 76, 2701 - 2705

TRECHSEL, U., R. SCHENK, J.-P. BONJOUR, R.G.G. RUSELL
und H. FLEISCH (1977):

Relation between bone mineralisation, calcium absorp-
tion, and plasma calcium in phosphate treated rats

Am. J. Physiol. 232, E 298 - 305

TSAI, H.C. und A.W. NORMAN (1973):

Studies on calciferol metabolism.

VIII. Evidence for a cytoplasmatic receptor for
1-25-dihydroxyvitamin D₃ in the intestinal mucosa
J. Biol. Chem. 248, 5967 - 5975

TSAI, H.C., R.J. MIDGETT, A.W. NORMAN (1973):

Studies on calciferol metabolism.

VII. The effects of Actinomycin D and Cycloheximide
on the metabolism, tissue, and subcellular loca-
lisation and action of vitamin D₃
Arch. Biochem. Biophys. 157, 339

TUSTIN, R.C., C.H. PIENAAR, J.M. SCHMIDT, A. FAUL,
K. VAN DER WALT, P.A. BOYAZOGLU und H.P.A. DE BOOM (1973):

Enzootic calcinosis of sheep in South Africa
J.S. Afr. Vet. Med. Ass. 44, 363 - 395

WALLING, M.W. (1977):

Effects of 1- α -25(OH)₂D₃ on active intestinal inor-
ganic phosphate absorption

In: NORMAN, A.W., K. SCHÄFER, J.W. COBURN, H.F. DELUCA,
D. FRASER, H.-G. GRIGOLEIT und D. VAN HERRATH (1977):

Vitamin D: Biochem., chem. and clin. aspects related
to calcium metabolism

Walter de Gruyter, Berlin, 321 - 330

WALLING, M. und D. KIMBERG (1975):

Effects of 1- α -25-dihydroxyvitamin D₃ and Solanum
glaucophyllum on intestinal calcium and phosphate
transport and on plasma Ca, Mg, and P levels in the rat
Endocrinology 97, 1567 - 1576

WASE, A.W. (1972):

Effect of Solanum malacoxylon on serum calcium and phosphate in laboratory animals
Fed. Proc. 31, 708

WASSERMAN, R.H. (1974):

Calcium absorption and calcium binding protein synthesis. Solanum malacoxylon reverses strontium inhibition
Science 183, 1092 - 1094

WASSERMAN, R.H. (1975):

Active vitamin D-like substances in Solanum malacoxylon and other calcinogenic plants
Nutr. Rev. 33, 1 - 5

WASSERMAN, R.H. und A.N. TAYLOR (1973):

Intestinal absorption of phosphate in the chick:
Effect of vitamin D₃ and other parameters
J. Nutr. 103, 586 - 599

WASSERMAN, R.H., R.A. CORRADINO und L. KROOK (1975):

Cestrum diurnum: a domestic plant with 1-25 dihydroxycholecalciferol - like activity
Biochem. Biophys. Res. Comm. 62 (1), 85 - 91

WASSERMAN, R.H., R.A. CORRADINO, L. KROOK, M.R. HUGHES und M.R. HAUSSLER (1976):

Studies on the 1-25 dihydroxycholecalciferol like activity in a calcinogenic plant, Cestrum diurnum, in the chick
J. Nutr. 106, (4), 457 - 465

WASSERMAN, R.H., J.D. HENION, M.R. HAUSSLER und
T.A. MCCABE (1977):

Calcinogen factor in Solanum malacoxylon evidence
that it is 1-25 dihydroxyvitamin D₃-glycoside
Science 194, 853 - 854

WITTMER, F.G. und E.J.H. FORD (1978):

1- α -Hydroxycholecalciferol in the prevention of milk
fever
Vet. Rec. 102, 442 - 443

WOLF, M. (1976):

Untersuchungen über die kalzinogene Aktivität von
Trisetum flavescens (L.P.B.) am Kaninchen
Vet. Med. Diss., München

WOLF, M. und G. DIRKSEN (1976):

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind.
X. Mitteilung: Untersuchungen über den Einfluß von
Trisetum flavescens (L.P.B.) auf den Kalzium- und
Phosphorspiegel im Blutserum des Kaninchens
Dtsch. tierärztl. Wschr. 83, 398 - 401

WORKER, N.A. und B.J. CARILLO (1967):

"Enteque seco", calcification and wasting in grazing
animals in Argentina
Nature 215, 72 - 74

ZUCKER, H. und J. GROPP (1968):

Vitamin D₃-Bestimmung über die Eischalenbildung
bei der japanischen Wachtel
Naturwiss. 55, 447 - 455

ZUCKER, H. und W.A. RAMBECK (1981):

Vitamin D₃ und Vitamin D₃-metabolitartige Aktivität in
Trisetum flavescens

Zbl. Vet. Med. A, 28, 436 - 441

ZUCKER, H., O. KREUTZBERG und W.A. RAMBECK (1977):

Vitamin D - like action of a steroid from Trisetum
flavescens

In: NORMAN, A.W., K. SCHÄFER, J.W. COBURN, H.F. DELUCA,
D. FRASER, H.-G. GRIGOLEIT und D. VAN HERRATH (Hrsg.)

Vitamin D-Biochemical, Chemical and Clinical Aspects
related to Calcium Metabolism

Walter de Gruyter, Berlin, 85 - 87

ZUCKER, H., O. KREUTZBERG, H. NITSCHKE und P. BITTNER (1979):

Strontium and EHDP inhibition studies in Trisetum
flavescens

In: NORMAN, A.W., K. SCHÄFER, D. VAN HERRATH,

H.-G. GRIGOLEIT, J.W. COBURN, H.F. DELUCA, E. MAWER
und T. SUDA (1979):

Vitamin D - basic research and its clinical application

Verlag Walter de Gruyter, Berlin / New York, 157

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr.h.c. G. Dirksen für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Daneben danke ich herzlich Herrn Dr. T. Hänichen für die freundliche Unterstützung bei den pathologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. W.A. Rambeck danke ich für die freundliche Unterstützung und die erteilten wertvollen Hinweise.

Weiterhin danke ich allen Assistenten, Angestellten und Arbeitern der II. Medizinischen Tierklinik für die freundlich gewährte Hilfe bei meiner Versuchsdurchführung.

Herrn Prof. Dr. J. Meyer, Herrn G. Kragenings und allen Angestellten und Arbeitern des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim schulde ich Dank für die wertvollen Ratschläge und die stets freundlich gewährten aktiven Hilfeleistungen bei der Durchführung des Versuches.

Ich danke weiterhin Herrn Dr. Matzke für die freundliche Überwachung der Schlachtungen in der Schlachthalle des Tiergesundheitsdienstes Grub.

Außerdem schulde ich der Fa. Hoffman - La Roche, Basel, Dank für das freundlicherweise zur Verfügung gestellte $1-d-25(OH)_2D_3$.

Die Untersuchungen wurden aus Mitteln der H.-W. Schaumann-Stiftung zur Förderung der Agrarwissenschaften unterstützt. Für die freundliche Hilfe sei aufrichtig gedankt.

LEBENS LAUF

Name	Christine Gabriele Maria Nowotzin
Geburtsdatum	26. Februar 1957
Geburtsort	Düsseldorf
Eltern	Wilhelm Johann Nowotzin, Kaufmann Paula Franziska Nowotzin, geb. Schwab, Hausfrau
Wohnort	Stingesbachstr. 20 a 4040 Neuss 1
Volksschule	Barbara Schule, Neuss Schuljahr 1963 - 1966
Gymnasium	Nelly-Sachs-Gymnasium, Neuss Schuljahr 66/67 - 71/72 Theodor-Schwann-Gymnasium, Neuss Schuljahr 72/73 - 74/75
Abitur	13.6.1975
Hochschule	Universität zu Köln Sommersemester 1976 Studienfach Chemie / Diplom Ludwig-Maximilians-Universität, München Wintersemester 76/77 - 81/82 Studienfach Tiermedizin
Approbation	18. Januar 1982
anschließende Tätigkeit	April 1982: Beginn der vorliegen- den Doktorarbeit April - September 1982: wissenschaftliche Hilfskraft der II. Med. Tierklinik der Universität München seit März 1983: Assistentztierärztin in einer unterfränkischen Großtierpraxis

